

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITE DE CLERMONT-FERRAND

(U. E. R. des Sciences Exactes et Naturelles à dominante Recherche)

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Bernard MEGE

Maitre-ès-Sciences

Ingénieur E. N. S. C. C. F.

ETUDE DE LA RÉACTIVITÉ EN SÉRIE BICYCLO (3. 2. 1) OCTANIQUE.

ACTION DE RÉACTIFS NUCLÉOPHILES

SUR LES HALOGÉNO-3 BICYCLO (3. 2. 1) OCTÈNE-3 ONES-2 :

ASPECTS STÉRÉOCHIMIQUES, MÉCANISMES, OBTENTION DE PETITS CYCLES.

Soutenue le

4 JUIN 1978

1976

Devant la commission d'examen :

M. R. RAMBAUD

M. R. VESSIÈRE

M. B. CHEMINAT

M. P. TRONCHE

M. C. W. JEFFORD

M. G. DESCOTES

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITE DE CLERMONT-FERRAND

(U. E. R. des Sciences Exactes et Naturelles à dominante Recherche)

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Bernard MEGE

Maître-ès-Sciences
Ingénieur E.N.S.C.C.F.

ETUDE DE LA RÉACTIVITÉ EN SÉRIE BICYCLO (3. 2. 1) OCTANIQUE.

ACTION DE RÉACTIFS NUCLÉOPHILES

SUR LES HALOGÉNO-3 BICYCLO (3. 2. 1) OCTÈNE-3 ONES-2 :

ASPECTS STÉRÉOCHIMIQUES, MÉCANISMES, OBTENTION DE PETITS CYCLES

Soutenue le

Devant la commission d'examen :

M. R. RAMBAUD

M. R. VESSIÈRE

M. B. CHEMINAT

M. P. TRONCHE

M. C. W. JEFFORD

M. G. DESCOTES

THE

A UNIVERSITY OF CLERICAL HISTORY

OF THE UNIVERSITY OF CLERICAL HISTORY

OF THE UNIVERSITY OF CLERICAL HISTORY

OF THE UNIVERSITY OF CLERICAL HISTORY



OF THE UNIVERSITY OF CLERICAL HISTORY

OF THE UNIVERSITY OF CLERICAL HISTORY

OF THE UNIVERSITY OF CLERICAL HISTORY

OF THE UNIVERSITY OF CLERICAL HISTORY

OF THE UNIVERSITY OF CLERICAL HISTORY

OF THE UNIVERSITY OF CLERICAL HISTORY

OF THE UNIVERSITY OF CLERICAL HISTORY

OF THE UNIVERSITY OF CLERICAL HISTORY

OF THE UNIVERSITY OF CLERICAL HISTORY

OF THE UNIVERSITY OF CLERICAL HISTORY

OF THE UNIVERSITY OF CLERICAL HISTORY

UNIVERSITE DE CLERMONT

U.E.R. DES SCIENCES EXACTES ET NATURELLES

DIRECTEUR (UER RECHERCHE) : M. GUILLAUME Marcel

PROFESSEURS

M. RAMBAUD René	Chimie Organique
M. ROQUES Maurice	Géologie
M. LAPADU-HARGUES Pierre	Minéralogie
M. LUTZ Hubert	Biologie Animale
M. RAOULT Gaston	Optique Physique Atomique et Moléculaire
M. CHAMPAGNAT Paul	Physiologie Végétale
M. DUPLESSIS-KERGOMARD Alain	Chimie Organique
Mme HENNEQUIN Françoise	Mathématiques Pures
Mlle BERTHET Ginette	Physique Electronique
M. LOISEAU Jean	Biologie et Physiologie Végétales
M. COMBE René	Physique du Solide et Cristallographie
M. de PUYTORAC Pierre	Zoologie
Mme AVAN Madeleine	Physique Nucléaire et Corpusculaire
M. DELOST Paul	Physiologie Animale
M. VIALARD André	Chimie Physique
M. KOHLMULLER Robert	Chimie Minérale
M. GUILLAUME Marcel	Algèbre
M. COMBE Jean	Physique Nucléaire & Corpusculaire
M. HENNEQUIN Paul	Mathématiques Appliquées
M. VINCENT Pierre	Volcanologie
M. VESSIERE Roger	Chimie Organique
M. BAILLAUD Lucien	Biologie et Physiologie Végétales
M. JOYON Louis	Biologie I.U.T. Clermont
M. PETERLONGO Jean-Marc	Géologie
M. ISABELLE Didier	Physique Nucléaire et Corpusculaire
M. SOULAGE René	Géophysique
M. LEMAIRE Jacques	Chimie Physique
M. ACCARY André	Métallurgie - C.U.S.T.

M. BADRIKIAN Albert	Mathématiques Appliquées
M. MARTINET Pierre	Chimie Organique
M. ACKERMANN Patrick	Electronique automatique C.U.S.T.
M. COURDUROUX Jean-Claude	Biologie et Physiologie Végétales
M. LEVY Philippe	Physique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mlle DUCHER Suzanne	Chimie Organique
M. BATHIER Marcel	Physique du Solide et Cristallographie
M. CAPESTAN Michel	Chimie Minérale
M. FALGAS Maurice	Mathématiques Pures
M. MAISONNEUVE Jacques	Géologie
M. ROCHE Jean	Physique I.U.T. Clermont
M. LENOIR Marcel	Mathématiques Pures
M. THOMAS Jean	Optique Physique Atomique et Moléculaire
M. DRAGESCO Jean	Biologie Animale
M. GRAIN Jean	Zoologie et Biologie Cellulaire
M. PRORIOI Joseph	Physique I.U.T. Montluçon
M. ROCHE Guy	Physique Nucléaire et Corpusculaire
M. TEMPIER Paul	Géologie
M. DUFAURE Jean-Pierre	Cytophysologie
M. FANGUIN René	Physique I.U.T. Clermont
M. LARPENT Jean-Paul	Microbiologie appliquée C.U.S.T.
M. COUSSEINS Jean-Claude	Chimie Minérale
M. NIGOND Jacques	Agronomie I.U.T. Clermont
M. VELLEI Georges	Psychophysologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme BESSERRE Anne-Marie	Mathématiques Pures
M. JEAN Claude	Physiologie comparée et endocrinologie
M. MIGNOT Jean-Pierre	Zoologie
M. FONDEVILLE Jean-Claude	Biologie et Physiologie végétales
M. CHADEYRAS Marcel	Mathématiques Pures
M. BOILLAT Guy	Mathématiques Pures
M. CADORET Robert	Physique du Solide et cristallographie
M. BESSERRE Daniel	Spectroscopie C.U.S.T.

M. LHOMME Jean	Chimie des Substances Naturelles C.U.S.T.
M. IMBAUD Jean-Pierre	Physique électronique
M. MERCIER Michel	Physique I.U.T. Montluçon
M. AUSLENDER Alfred	Mathématiques Appliquées
M. GRAMAIN Jean-Claude	Chimie et Biochimie des Substances Nat.
M. DUCATEAU Charles	Mathématiques Appliquées I.U.T. Clermont
M. DURAND Roger	Biochimie C.U.S.T.
M. HADDAD Labib	Mathématiques Pures
M. IRIGARAY Jean-Léon	Physique I.U.T. Clermont
M. BREGLIANO Jean-Claude	Génétique
M. FONTAINE Jacques	Génie Electrique C.U.S.T.
M. HUGON Lionel	Physique I.U.T. Montluçon
M. KORNPROBST Jacques	Géologie
M. LE THAN PHONG	Mathématiques Pures
M. QUERROU Michel	Physique Nucléaire et Corpusculaire
M. SCHNEIDER Michel	Informatique C.U.S.T.
M. YOUNES Antoine	Biochimie I.U.T. Clermont
M. RODDIER Pierre	Mathématiques Pures C.U.S.T.
M. CHEVALIER Raymond	Physique
M. MOREL Jean-Pierre	Chimie Physique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M. COFFI-NKETSIA Barben	Mathématiques Pures
M. MAISONNEUVE Georges	Informatique C.U.S.T.

A LA MEMOIRE DE MON PERE,

A MA MERE,

A MA FEMME.

"Ce que l'on cherche, on le trouve ; ce que
l'on néglige vous échappe."

SOPHOCLE

Les Recherches qui ont abouti à l'élaboration du présent mémoire ont été effectuées, de 1971 à 1975, au sein du Groupe de Chimie Organique 1 (U.E.R. des Sciences Exactes et Naturelles, et Ecole Nationale Supérieure de Chimie de l'Université de CLERMONT-FD), sous la direction de Monsieur B. CHEMINAT.

Je lui demande d'accepter le témoignage de mon amitié et de ma profonde gratitude pour les conseils et les encouragements qu'il a su me prodiguer.

Qu'il me soit permis d'exprimer à Monsieur le Professeur R. RAMBAUD, directeur de l'E.N.S. de Chimie de CLERMONT-FD, toute ma reconnaissance pour l'accueil qu'il m'a réservé dans son Groupe, et pour l'honneur qu'il me fait en participant au jury.

Monsieur R. VESSIERE, Professeur à l'Université de CLERMONT-FD, a bien voulu me conseiller utilement au cours de ce travail, et accepter de faire partie de la commission d'examen ; je le prie de trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

J'adresse aussi mes remerciements très sincères à
Monsieur G. DESCOTES, Professeur à l'Université Claude-Bernard - LYON I,
Monsieur C. W. JEFFORD, Professeur à l'Université de GENEVE,
Monsieur P. TRONCHE, Professeur à l'Université de CLERMONT-FD,
qui, en dépit de leurs occupations, ont bien voulu examiner ce mémoire et le juger.

Je tiens enfin à assurer de ma gratitude toutes les personnes qui ont pu m'apporter aide et soutien ; je pense en particulier à Madame E. FANTON qui a largement contribué à la réalisation expérimentale de ce travail, ainsi qu'à Madame L. MAUBERT, qui s'est employée avec compétence à la réalisation dactylographique des pages qui suivent.

ETUDE DE LA REACTIVITE
EN SERIE BICYCLO (3,2,1) OCTANIQUE,
ACTION DE REACTIFS NUCLEOPHILES
SUR LES HALOGENO-3 BICYCLO (3,2,1) OCTENE-3 ONES-2 :
ASPECTS STEREOCHIMIQUES, MECANISMES,
OBTENTION DE PETITS CYCLES.

S O M M A I R E

INTRODUCTION -----	1
INDICATIONS GENERALES. REMARQUES.	
1. - Conventions de nomenclature -----	9
2. - Conformation du système étudié -----	10
3. - Indications générales expérimentales -----	12
CHAPITRE I. Synthèse des Substrats : bromo-3 et chloro-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 ones-2 ; bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2.	
1.1. - Synthèse des bromo-3 et chloro-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 ones-2 -----	15
1.1.1. - Généralités. Choix d'une méthode -----	15
1.1.2. - Mise au point d'une méthode nouvelle -----	19
1.2. - Synthèse de la bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 -----	22
1.2.1. - Généralités. Choix d'une méthode -----	22
1.2.2. - Mise au point d'une méthode nouvelle -----	25
1.3. - Détails expérimentaux -----	29
1.3.1. - Bromo-3 et chloro-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 ones-2 -----	29
1.3.2. - Bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 -----	33
CHAPITRE II. Action de nucléophiles sulfurés sur les bromo-3 et chloro-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 ones-2 : thiols et thiolates de sodium.	
2.1. - Généralités -----	37
2.2. - Etude préalable : action des thiols et thiolates de sodium sur la bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 -----	40
2.2.1. - Résultats expérimentaux -----	40
2.2.2. - Détermination structurale -----	41
2.2.3. - Etude de l'épimérisation en β du carbonyle-----	46
2.2.4. - Stéréosélectivité de l'addition -----	47

2.3. - Cas des substrats halogénés. Résultats expérimentaux -----	48
2.3.1. - Action des thiols seuls (milieu neutre) -----	48
2.3.2. - Action des ions thiolates (milieu basique) -----	50
2.3.3. - Détermination structurale -----	51
2.4. - Interprétation des résultats -----	53
2.4.1. - Etape initiale -----	53
2.4.2. - Réduction -----	55
2.4.3. - Substitution -----	59
2.5. - Discussion -----	62
2.5.1. - Compétition réduction-substitution -----	62
2.5.2. - Les principaux mécanismes déjà envisagés. Conclusion -----	65
2.6. - Détails expérimentaux -----	68
2.6.1. - Action des thiols et thiolates de sodium sur la bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 -----	68
2.6.2. - Action des thiols et thiolates de sodium sur les halogéno-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 ones-2 -----	70

CHAPITRE III. Action de nucléophiles oxygénés sur les bromo-3 et chloro-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 ones-2 : hydroxydes et hydroperoxydes alcalins.

3.1. - Généralités -----	75
3.2. - Résultats expérimentaux. Interprétation -----	79
3.2.1. - Action des hydroxydes alcalins : cyclodeshydrohalogénations d'halohydrines -----	79
3.2.2. - Epoxydation par l'eau oxygénée en milieu alcalin ---	82
3.3. - Détermination structurale -----	84
3.3.1. - Etude RMN des époxy-cétones -----	84
3.3.2. - Etude de la réactivité de l'époxy-cétone non halogénée -----	88
3.4. - Etude de la réduction des époxy-cétones -----	90
3.4.1. - Réduction par l'hydrate d'hydrazine -----	90
3.4.2. - Réduction par l'alumino-hydrure de lithium -----	90

3.5. - Détails expérimentaux -----	100
3.5.1. - Cyclodeshydrohalogénéation d'halohydrines -----	100
3.5.2. - Epoxydation par l'eau oxygénée en milieu alcalin----	101
3.5.3. - Réactivité de l'exo-époxy-3,4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 -----	102
3.5.4. - Réduction des époxy-cétones -----	104
3.5.5. - Réactions diverses -----	105

CHAPITRE IV. Action de nucléophiles azotés sur la bromo-3 bicyclo (3.2.1)
octène-3 one-2 : amines primaires et secondaires.

4.1. - Action d'amines primaires sur la bromo-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 -----	107
4.1.1. - Généralités -----	107
4.1.2. - Résultats. Etude structurale -----	109
4.1.3. - Interprétations. Discussion -----	118
4.2. - Action d'amines secondaires sur la bromo-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 -----	120
4.2.1. - Généralités -----	120
4.2.2. - Résultats. Etude structurale -----	121
4.2.3. - Interprétation. Discussion -----	124
4.3. - Détails expérimentaux -----	126
4.3.1. - Action des amines primaires -----	126
4.3.2. - Action des amines secondaires -----	128

CHAPITRE V. Action de nucléophiles carbonés sur la bromo-3 bicyclo (3.2.1)
octène-3 one-2 : diesters maloniques sodés.

5.1. - Généralités -----	129
5.2. - Résultats. Etude structurale -----	131
5.2.1. - Action des malonates de méthyle et d'éthyle -----	131
5.2.2. - Etude spectrale de la lactone-ester -----	132
5.2.3. - Réduction du carbonyle cétonique -----	134
5.2.4. - Remarque. Saponification de la lactone-ester -----	139
5.3. - Interprétation. Discussion -----	141

5.4. - Annexe : résonance magnétique nucléaire du carbone ^{13}C -----	143
5.4.1. - Identification des carbones carbonylés -----	144
5.4.2. - Identification des carbones des groupes CH_3 et $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ (fonction ester) -----	144
5.4.3. - Identification des carbones du type >CH-O -----	144
5.4.4. - Identification du carbone $\text{C}_{2'}$ -----	149
5.4.5. - Identification du carbone C_4 -----	149
5.4.6. - Identification des carbones C_1 et C_5 -----	150
5.4.7. - Identification des carbones C_6 et C_7 -----	151
5.4.8. - Identification du carbone C_8 -----	151
5.5. - Détails expérimentaux -----	153
5.5.1. - Action des esters maloniques sur l'énone bromée ----	153
5.5.2. - Réduction du carbonyle cétonique par NaBH_4 -----	154
5.5.3. - Saponification de la lactone-ester cétonique -----	155
CONCLUSION -----	157
BIBLIOGRAPHIE.	
REPERTOIRE NUMERIQUE DES FORMULES.	

I N T R O D U C T I O N

La facilité du déplacement nucléophile d'un halogène porté par un carbone vinylique dépend essentiellement de la nature du substrat envisagé.

Dans le cas des halogénures vinyliques simples par exemple, ce déplacement est généralement difficile à réaliser, et il se traduit le plus souvent par l'élimination, -quand elle est possible-, plutôt que par la substitution (1).

La réactivité est par contre plus marquée si une fonction activante confère à l'atome de carbone porteur de l'halogène un caractère électrophile : de nombreux travaux (2) l'ont montré dans le cas des dérivés éthyléniques du type A, dans lesquels Y est un groupement électroattracteur.



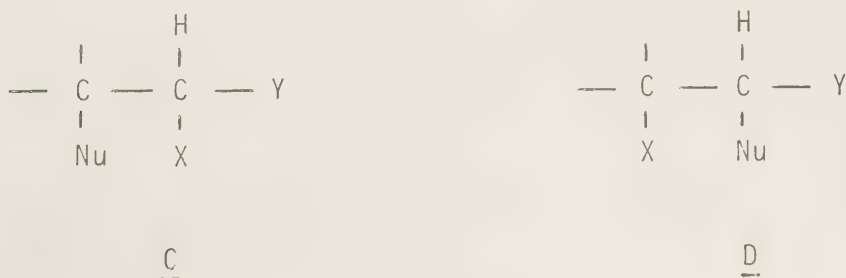
X = halogène.

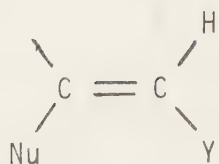
Y = fonction activante (-COR, -COOR, -CN, -SO₂R, -NO₂...).

Lorsque l'halogène et la fonction activante sont portés par le même carbone vinylique, -cas des oléfines du type B-, le déplacement de X est encore assez fréquemment observé.

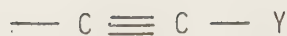
Les études consacrées à la réactivité de tels substrats B en présence d'agents nucléophiles chargés ou neutres sont assez nombreuses ; les évolutions possibles le sont également. Sans qu'il soit nécessaire de consacrer, dans ces premières pages, une longue discussion aux mécanismes éventuels, -cela sera fait par la suite-, on peut cependant envisager très simplement la structure des divers produits susceptibles de se former (le centre nucléophile est désigné par Nu ou Nu').

Le composé d'addition -conjuguée C peut être accompagné de son isomère D, et des dérivés éthylénique E ou acétylénique F :



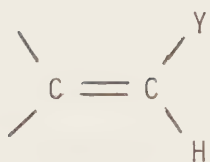


E

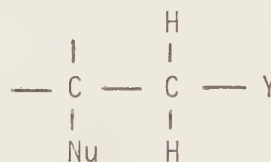


F

On peut aussi voir apparaître des produits dits de "réduction" G ou H :

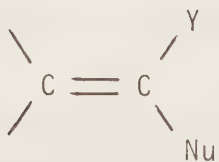


G

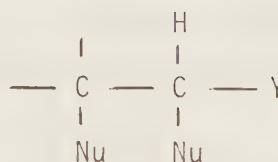


H

et des produits dits de "substitution" I ou J :

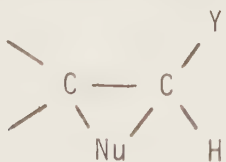


I

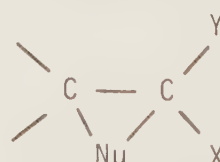


J

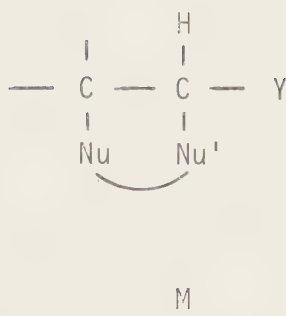
Avec un nucléophile convenablement choisi, on peut espérer obtenir des composés à cycle triangulaire K (avec perte de l'halogène) ou L (avec conservation de l'halogène), ou à cycles de plus grande taille M :



K



L



L'orientation des réactions dépend principalement de la nature du nucléophile mis en jeu, comme l'indique un très rapide examen des travaux mentionnés dans la Littérature :

. Réactions avec les nucléophiles sulfurés :

- Les thiols RSH ou les ions thiolates RS^- peuvent permettre d'obtenir des composés de structures C, D, E ou F, ainsi que des produits de réduction ou de substitution (3 à 12).
- Des produits réduits sont aussi obtenus par action des ions sulfhydryles HS^- (13).
- Les réactifs possédant deux centres nucléophiles (tel l'o-mercapto-phénol) ne conduisent en général qu'à des composés cycliques du type M (14,15).

. Réactions avec les nucléophiles oxygénés :

- Les alcools ROH ou les alcoolates RO^- donnent le plus souvent des produits de substitution, éventuellement accompagnés de composés du type C ou E (3,16 à 19) ; des résultats différents sont toutefois signalés dans le cas particulier de substrats lactoniques (8,20) et cétoniques (21).
- En présence d'hydroxydes alcalins HO^- , les substrats chlorés se montrent peu réactifs (16), tandis que les substrats bromés peuvent conduire à un époxyde de structure K (22).
- Les nucléophiles peroxygénés HOO^- ou ROO^- , réactifs spécifiques de l'époxydation des oléfines activées (23), devraient permettre d'obtenir des époxydes halogénés du type L ; la Littérature ne signale pourtant qu'un unique essai, et qui aboutit à un échec (24).
- Les agents dibasiques (comme le catéchol) permettent d'accéder à des dérivés cycliques de structure M (25).

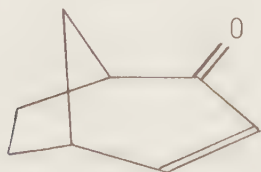
• Réactions avec les nucléophiles azotés :

- Les amines primaires RNH_2 conduisent généralement à des dérivés de l'éthylèneimine (structure K) (26 à 35).
- Les réactions mettant en jeu des amines secondaires $\text{RR}'\text{NH}$ évoluent, suivant les cas, vers la formation de produits de structures C, E, I ou J (4,27,28,31,32).
- Par action des nitrures N_3^- , on obtient des produits de substitution (36).

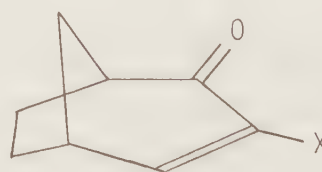
• Réactions avec les nucléophiles carbonés :

- Les organo-magnésiens peuvent donner, à côté du produit d'addition C, le dérivé substitué I (37), alors que les organo-zinciques conduisent à une structure cyclopropanique du type L (38).
- Les nucléophiles à méthylène actif permettent d'obtenir des composés cycliques de structures K ou M (3,39,40).
- Enfin, avec les réactifs de COREY, on peut isoler des dérivés cyclopropaniques des types K ou L (40,41).

A cette diversité des résultats correspond une grande variété d'interprétations. Aussi, à la lumière des travaux déjà réalisés, et dans le but d'apporter quelques éléments nouveaux à cette discussion déjà riche, avons-nous envisagé d'étudier le comportement de substrats dérivés de la bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 1, -les énonés α -bromée 2a et α -chlorée 2b-, en présence de nucléophiles sulfurés, oxygénés, azotés et carbonés.



1



2

X :	Br	Cl
Nomenclature :	<u>a</u>	<u>b</u>

Le principal intérêt de ces substrats, ce qui en a d'ailleurs motivé le choix, réside tout spécialement dans la non-équivalence marquée des deux faces d'accessibilité au pont fonctionnel (*), non-équivalence laissant espérer une stéréosélectivité importante des réactions, et par là-même, une approche plus facile de leurs mécanismes.

Notre travail a fait l'objet d'un certain nombre de publications (44 à 53) ; nous en groupons ici les résultats selon le plan suivant :

- Après quelques indications générales nous décrivons, dans un premier chapitre, les méthodes de synthèse des substrats 2a et 2b : méthodes choisies parmi celles déjà connues, et méthodes nouvelles. Nous envisageons également la synthèse de l'énone non halogénée 1 que nous avons été amené à employer dans certaines réactions.

- Dans un second chapitre, nous étudions le comportement de ces substrats en présence de nucléophiles sulfurés, -thiols et thiolates de sodium-, et nous proposons une interprétation des réactions diverses observées.

- Un troisième chapitre est consacré aux réactions mettant en jeu des nucléophiles oxygénés : hydroxydes et hydroperoxydes alcalins. Nous y abordons aussi l'étude d'un aspect intéressant de la réactivité des époxy-cétones obtenues : leur comportement en présence d'agents réducteurs.

- Dans un quatrième chapitre, nous traitons de l'action de quelques nucléophiles azotés, -amines primaires et secondaires-, sur l'énone bromée 2a.

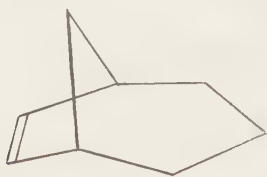
- Enfin, la description des réactions de nucléophiles carbonés, -diesters maloniques sodés-, sur ce même substrat fait l'objet du dernier chapitre.

oooooooooooo

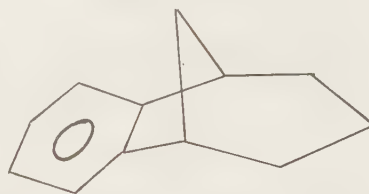
Il nous semble important de faire ressortir ici un autre intérêt du système bicyclique étudié : du fait de sa relative simplicité, il peut être retenu comme modèle, ou tout au moins comme élément de comparaison, dans des études (de réactivité, de stéréochimie,...) concernant :

(*) Cette non-équivalence d'origine stérique apparaît nettement à l'examen de modèles moléculaires ; elle a déjà été soulignée plusieurs fois : voir notamment (42) et (43).

. des séries bicycliques voisines, notamment des séries bicyclo (3.2.1) octénique a (54,55) ou benzo-bicyclo (3.2.1) octénique b (51,56 à 59).



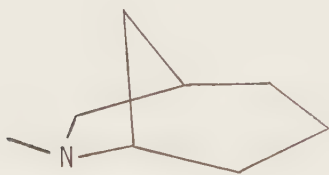
a



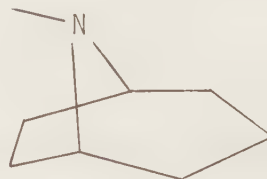
b

. des composés hétérobicycliques variés, -voir par exemple (60 à 67)-, dont certains présentent ou peuvent présenter un intérêt pharmacodynamique, tels :

- les dérivés N-méthylés de l'aza-6 bicyclo (3.2.1) octane c (66) ;
- les dérivés N-méthylés de l'aza-8 bicyclo (3.2.1) octane d (alcaloïdes tropaniques au nombre desquels on compte la cocaïne) (67).



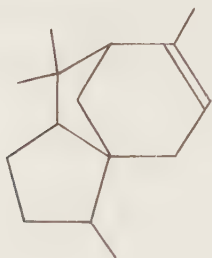
c



d

. des composés polycycliques d'origine naturelle possédant le motif bicyclo (3.2.1) octanique, comme :

- les dérivés du cédrène e (68 à 70), présentant des intérêts en parfumerie ;
- les dérivés gibberelliniques f (71) ;

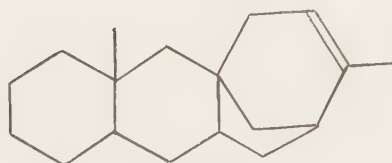


e

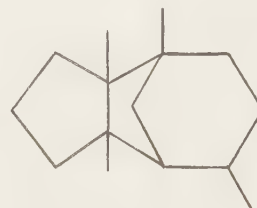


f

- certains sesquiterpénoïdes extraits d'algues (Ex. : stémidine ; structure carbonée g) (72), ou de champignons (Ex. : gymnomitrol ; structure carbonée h) (73) ;



g



h

- et même certains composés plus complexes des groupes "thébaïne" et "flavothébaïne", utilisés comme analgésiques (74).

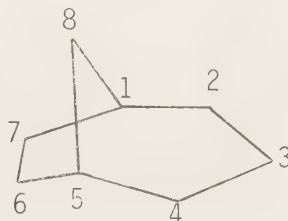
Signalons en outre l'utilisation de dérivés du bicyclo (3.2.1) octane dans la préparation de certains narcotiques de la série barbiturique (75).

INDICATIONS GENERALES

REMARQUES

1. - CONVENTIONS DE NOMENCLATURE.

Les carbones du système bicyclique étudié sont numérotés de la façon suivante :

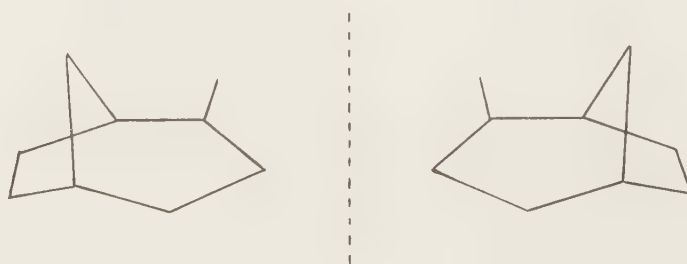


le carbone C_2 étant, dans la plupart des cas, porteur d'une fonction carbonyle.

La dénomination exo-endo est prise en faisant référence au plan moyen des carbones C_1 , C_2 , C_3 , C_4 et C_5 : le demi-espace exo, qui est le moins encombré (42,43), contient le pont méthylénique (C_8).

Par ailleurs, sont qualifiées de syn et anti les demi-espaces définis par le plan contenant les carbones C_6 , C_7 et C_8 : le demi-espace syn comprend le pont porteur des fonctions (C_2 - C_3 - C_4).

Les composés envisagés dans ce travail sont en fait des mélanges racémiques :



Pour des raisons de simplification d'écriture, nous ne ferons pas apparaître la mention "dl" (ou " $\pm$ ") qui devrait précéder chaque nom.

Les composés cités dans le texte, qu'ils aient ou non été isolés, ainsi que les intermédiaires de réaction, sont désignés par des numéros ; un répertoire des formules fait suite, en fin de mémoire, à la Bibliographie. La nature d'un éventuel substituant est précisée par une lettre minuscule (ex. : 2a), en accord avec les conventions suivantes qui seront éventuellement rappelées :

Nomenclature	X	R	>N-
a	Br		
b	Cl		
c		CH ₃	
d		C ₂ H ₅	
e		i-C ₃ H ₇	
f		t-C ₄ H ₉	
g		C ₆ H ₅	
h		C ₆ H ₅ - CH ₂	
i		C ₆ H ₁₁	
j			morpholinyle
k			pipéridinyle

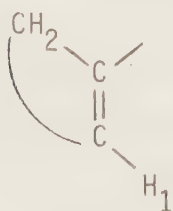
2. - CONFORMATION DU SYSTEME ETUDIE.

- Pour tous les composés possédant une double-liaison intracyclique :



les carbones C₁, C₂, C₃, C₄ et C₅ sont coplanaires, et le système est rigide, sans pour autant être très contraint (*).

(*) Une méthode empirique simple (76) permet d'apprécier la contrainte d'un système cyclique : elle repose sur la comparaison en RMN des déplacements chimiques des protons oléfiniques :

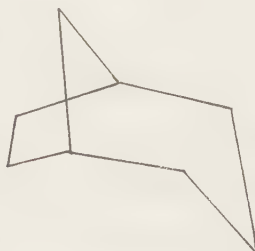


$$\Delta\delta_{\text{ppm}} = \delta(\text{H}_2) - \delta(\text{H}_1)$$

La valeur $\Delta\delta$ trouvée pour le système bicyclique considéré [$\delta(\text{H}_1) = 5,90$ (77) ; $\delta(\text{H}_2) = 7,25$ (voir détails expérimentaux, chapitre 1) ; $\Delta\delta = 1,35$], comparée aux valeurs correspondant à un cycle hexagonal ($\Delta\delta = 1,29$) et à un cycle pentagonal ($\Delta\delta = 2,11$), montre que la tension angulaire de ce système est effectivement faible.

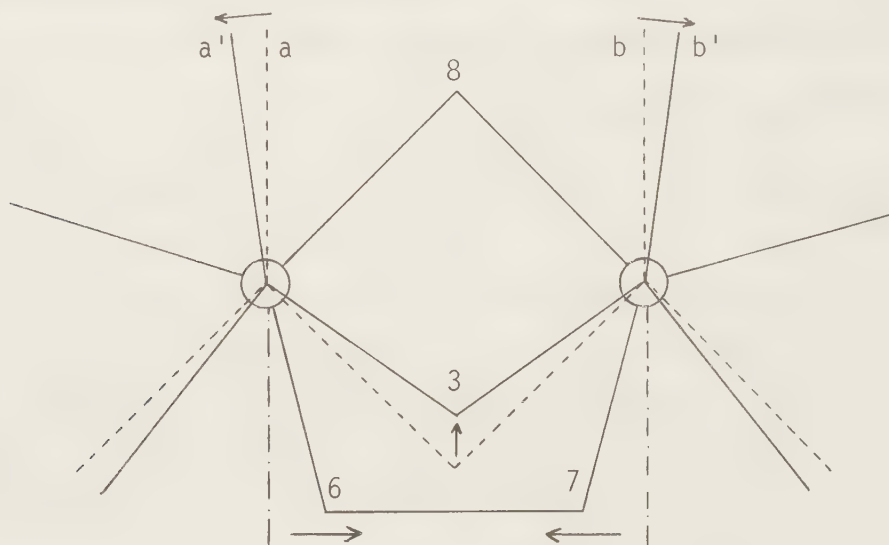
Des études précises (78) ont permis de définir les paramètres caractéristiques, -paramètres RMN, en particulier-, d'une telle structure.

- Pour tous ceux qui ne possèdent pas une telle liaison double :



Les nombreux travaux consacrés à l'étude de leur stéréochimie conformationnelle s'accordent pour prouver que l'entité cyclohexanique adopte préférentiellement la conformation chaise, quelle que soit la substitution (79,80). L'équilibre conformationnel chaise $\rightleftharpoons$ bateau demeure cependant possible (*).

Cette conformation chaise est cependant un peu "écrasée" par suite de la manifestation de l'effet réflexe (82,83):



Le pincement dû au pont éthane entraîne une rotation autour des liaisons C_1-C_2 et C_4-C_5 qui se traduit par l'écartement des liaisons axiales portées par les carbones C_2 et C_4 ($a \rightarrow a'$; $b \rightarrow b'$), et par l'écrasement du cycle hexagonal.

(*) La différence d'énergie (calculée) entre les conformations chaise et bateau du cycle hexagonal du bicyclo (3.2.1) octane est de 5,3 kcal/mole ; à titre de comparaison, cette différence vaut, pour le cyclohexane lui-même, 5,8 kcal/mole (81).

3. - INDICATIONS GENERALES EXPERIMENTALES.

Nous avons choisi de faire suivre chaque chapitre des données expérimentales qui lui sont propres.

Nous ne retenons que les caractéristiques descriptives essentielles des produits ; par "traitement habituel" d'un mélange réactionnel, nous entendons la suite d'opérations suivantes : dilution avec de l'eau, extraction à l'éther, lavages à l'eau ou avec une solution aqueuse appropriée (solution chlorhydrique à 10 %, solutions saturées de bicarbonate ou de chlorure de sodium), séchage de la solution organique sur du sulfate de sodium ou de magnésium, et élimination du solvant.

Données techniques.

. Constantes physiques :

Les points de fusion (notés F) sont mesurés en tubes capillaires à l'aide des appareils "Büchi SMP. 20" ou "Mettler FP. 5" ; ils sont, ainsi que les points d'ébullition (notés $E_{b_{mmHg}}$), donnés sans correction.

. Analyses microélémentaires :

Elles ont été faites par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. de THIAIS.

. Analyses spectrales :

- IR : Les spectres courants (solvant indiqué dans chaque cas) ont été réalisés avec un appareil "Beckmann IR. 8" ; ceux destinés à des études plus précises ont été enregistrés (en solution diluée dans CCl_4) avec un appareil "Perkin-Elmer, modèle 180". Les valeurs d'absorption caractéristiques sont données en cm^{-1} .
- UV : Les mesures d'absorption ont été effectuées à l'aide d'un spectrophotomètre "Cary 15".
- RMN de 1H : Les spectres ont été enregistrés (solvant précisé dans chaque cas) à 60 MHz avec un appareil "Varian T. 60", ou à 100 MHz avec un appareil "Varian H.A. 100", et analysés au premier ordre. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne, et les valeurs absolues J des constantes de couplage en Hz. Les abréviations suivantes sont utilisées : s (singulet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet), a (axial) et e (équatorial).

- RMN de ^{13}C : Les spectres ont été réalisés, dans des conditions de découplage à large bande des protons (découplage par bruit, ou découplage stochastique), avec un appareil "Jeol PS. 100 FT" fonctionnant à 25, 15 MHz (largeur spectrale : 250 ppm ; filtre : 6,25 KHz ; nombre de points de données : 8000 ; nombre d'accumulations : 1000 à 2000 ; longueur de l'impulsion : 10 μs ; intervalle entre deux impulsions : 2s ; signal de calage (stabilisation de l'appareil) : deutérium de CDCl_3 ; fréquence de découplage : 100 MHz). Les échantillons (80 à 150 mg) sont étudiés, à température ambiante, en solution dans CDCl_3 (0,5 cm^3). Les déplacements chimiques δ sont mesurés en ppm et comptés positivement vers les champs faibles à partir du TMS pris comme référence interne (précision : $\pm 0,2$ ppm).

- Spectres de masse : Les spectres ont été obtenus à l'aide d'un appareil "Varian Mat. CH. 5" fonctionnant avec une énergie d'ionisation de 70 eV.

. Chromatographie en phase vapeur :

- CPV analytique : On a utilisé un appareil "Hewlett-Packard 5750" (détection : catharomètre ; gaz vecteur : hydrogène), avec des colonnes Carbowax 20 M ou SE. 30 (6' ; 1/8").

- CPV préparative : On a employé un appareil "Aérogaph Autoprep 705" (détection : ionisation de flamme ; gaz vecteur : azote), avec des colonnes Carbowax 20 M ou SE. 30 (10' ; 3/8").

. Chromatographie analytique en couche mince :

On a utilisé des plaques Merck (gel de silice 60 F_{254} ; 0,25 mm). Méthodes de révélation : acide sulfurique 50 %, ou solution saturée de 2,4-dinitrophénylhydrazine dans HCl 2N).

. Chromatographie sur colonne :

Le support utilisé est le gel de silice 60 Merck (0,063 - 0,200 mm).

. Réactifs et solvants :

Les réactifs et solvants utilisés sont des produits commerciaux de la meilleure pureté. Le méthanol et l'éthanol absolus du commerce contiennent encore de 0 à 0,5 % d'eau ; ils sont deshydratés avant emploi :

- méthanol : méthode de LUND et BJERRUM (84),

- éthanol : méthode de MANSKE (85).

Pour la purification éventuelle des autres solvants utilisés, nous nous sommes reporté aux indications données dans la référence (86).

C H A P I T R E I

SYNTHESE DES SUBSTRATS :

BROMO-3 ET CHLORO-3 BICYCLO (3.2.1) OCTENE-3 ONES-2 ;

BICYCLO (3.2.1) OCTENE-3 ONE-2.

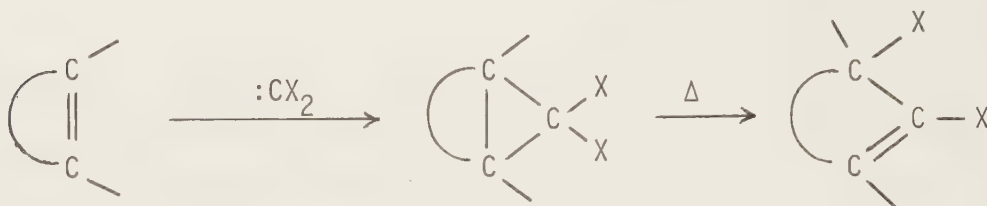
1.1. - SYNTHÈSE DES BROMO-3 ET CHLORO-3 BICYCLO (3.2.1) OCTÈNE-3 ONES-2

1.1.1. - Généralités. Choix d'une méthode.

=====

L'addition des dihalogéno-carbènes :CX₂ (87) sur les oléfines acycliques conduit généralement à des adduits cyclopropaniques assez stables ; en série cyclique par contre, la stabilité du dérivé cyclopropanique dépend essentiellement de la taille du cycle de l'oléfine mise en jeu (88).

L'isomérisation, thermiquement induite, du dihalogénocyclopropane obtenu au départ d'une oléfine à cycle petit ou moyen (jusqu'à 7 atomes) constitue alors une bonne méthode d'agrandissement de cycle :



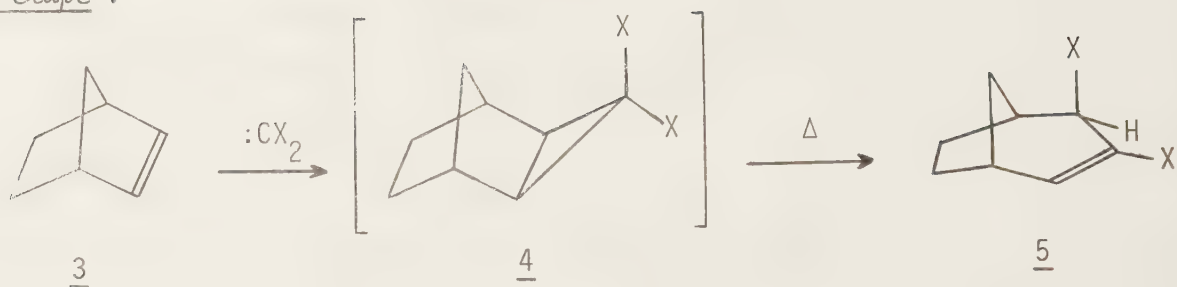
Ce réarrangement cyclopropyl-allylique (89) a donné lieu à de très nombreuses applications (87,88).

En série bicyclique notamment, un grand nombre de travaux ont été consacrés au bicyclo (2.2.1) heptène (norbornène) (54,90 à 100), soit dans le but d'étudier les mécanismes du réarrangement et d'en saisir les effets stériques et électroniques (101), soit, tout simplement, dans un but de synthèse (obtention de dérivés bicyclo (3.2.1) octaniques).

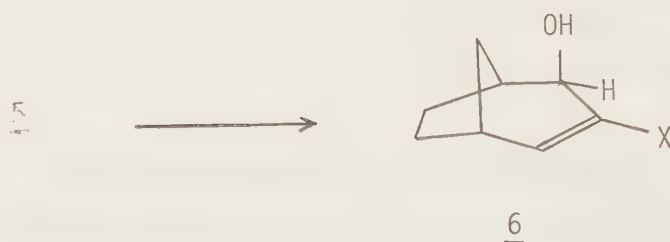
Au départ du norbornène 3 (*), les halogéno-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 ones-2 2a et 2b sont obtenues en trois étapes (92,94,97):

(*) Nous avons utilisé un produit commercial ; cette oléfine peut cependant être préparée selon (102).

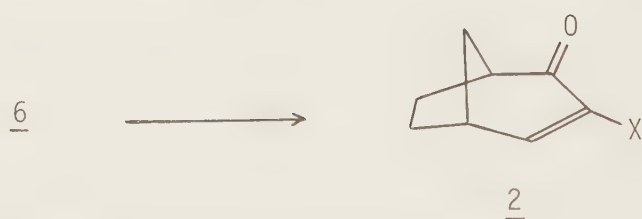
1ère étape :



2ème étape :

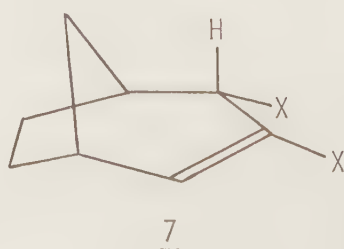


3ème étape :



avec $X : Br \quad Cl$
 Nomenclature : a b

Le composé tricyclique exo 4, issu de l'addition stéréosélective du carbène sur le norbornène, peut être isolé dans certaines conditions (54,94). Il se réarrange cependant rapidement à température ambiante (101) en le dihalogénure allylique exo 5, thermodynamiquement plus stable que son isomère endo 7 (42).



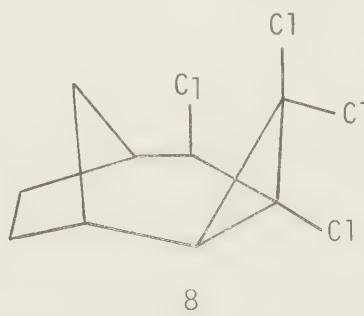
Le choix de la méthode la plus appropriée pour réaliser chaque étape est guidé par un double impératif de rendement maximum et reproductible, et de meilleure pureté possible du produit final.

1ère étape :

Un certain nombre de procédés sont signalés pour la génération des dihalogénocarbènes (87).

En ce qui concerne la formation de :CBr_2 , la méthode la plus facile à mettre en oeuvre, qui donne des résultats convenables avec le norbornène (54,97), est la classique méthode de DOERING et HOFFMANN (bromoforme + tertiaire butylate de potassium) (103). C'est elle que nous avons retenue.

Par contre, en série chlorée, on ne peut envisager d'utiliser un tel moyen car il donne, avec le norbornène, un rendement insuffisant (Rdt de 4 à 15 %) (93,94,97). Pour la même raison, la technique mettant en jeu la décomposition thermique du trichloracétate de sodium (104) ne peut être retenue (Rdt : 13 %) (90). La thermolyse du phényl (trichlorométhyl) mercure, -méthode de SEYFERTH (105)-, permettrait d'obtenir un rendement acceptable en 5b (Rdt : 45 %) (98), mais elle est difficilement utilisable à l'échelle préparative. Le procédé de PARHAM et SCHWEIZER (106), qui fait intervenir la décomposition du trichloracétate d'éthyle en présence de méthylate de sodium, a également été appliqué dans le cas du norbornène (92,97) ; il est susceptible de donner de bons résultats (Rdt : 74 à 88 %) (99). Quant à la récente méthode de MAKOSZA, utilisant un milieu aqueux et un catalyseur de transfert de phase (chloroforme + lessive de soude à 50 % + chlorure de phényltriéthylammonium) (107), si elle donne, de son côté, satisfaction par son rendement (Rdt $\sim$ 70 %) (100), le produit dichloré 5b obtenu présente l'inconvénient d'être souillé d'une quantité notable du dérivé cyclopropanique tétrachloré 8 suivant :



C'est la méthode de PARHAM et SCHWEIZER que nous avons utilisée pour obtenir 5b.

2ème étape :

Plusieurs modes opératoires permettent l'hydrolyse des dihalogénures allyliques 5a et 5b en les alcools halogénés correspondants 6a et 6b :

- nitrate d'argent dans un mélange acétone-eau à reflux (97).
- nitrate d'argent en milieu THF-eau (sous azote) à reflux (93).
- carbonate de potassium dans un mélange hydro-acétonique (94).
- suspension de carbonate de calcium dans l'eau (93).
- simple reflux en milieu hydro-acétonique (92).

Nous avons retenu le premier (97), bien qu'il ne soit pas le plus économique, parce qu'il donne des rendements quantitatifs (*).

3ème étape :

Là encore, plusieurs méthodes sont en concurrence :

- oxydation par le bichromate de sodium en milieu sulfurique (97).
- oxydation par l'anhydride chromique dans la pyridine (92).
- oxydation par le dioxyde de manganèse (94). [utilisation de MnO_2 activé (108)

Pour notre part, nous avons constaté que le réactif de JONES (anhydride chromique en milieu sulfurique, acétone) (109) donne régulièrement de bons résultats lorsqu'on l'applique aux alcools 6a et 6b.

(*) La formation de nitrate allylique, signalée dans certains cas (89), n'est pas observée ici.

1.1.2. - Mise au point d'une méthode nouvelle.

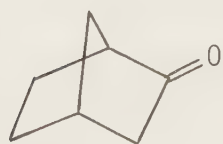
=====

L'énone bromée 2a préparée selon le schéma de synthèse précédemment décrit, est isolée avec un rendement acceptable (rendement global moyen de l'ordre de 30 %), dans un très bon état de pureté.

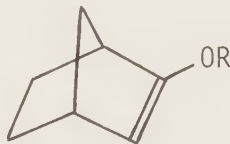
Par contre, en série chlorée, nous avons jugé avantageux de mettre au point une méthode plus simple pour obtenir le substrat 2b exempt d'impureté, avec un bon rendement, sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours à des purifications intermédiaires.

Les dihalogéno-carbènes :CX₂ s'additionnent très facilement sur les oléfines riches en électrons, substituées par exemple par un groupement électrodonneur. Les composés dihalocyclopropaniques ainsi obtenus au départ d'éthers d'énol (110 à 112), d'énamines (113) ou d'acétates d'énol (114) de cyclanones, peuvent conduire directement, par agrandissement de cycle, à une cétone α, β-éthylénique α-halogénée.

Lorsqu'on porte à reflux les éthers d'énols 10c ou 10d, obtenus à partir de la norbornanone 9 (115) (*), dans un mélange diméthoxy-éthane-tétrachloréthylène, en présence de trichloracétate de sodium (104) (**), on obtient directement, après hydrolyse acide douce, le substrat 2b très pur, avec un rendement moyen de 40 à 50 % (47).



9



10



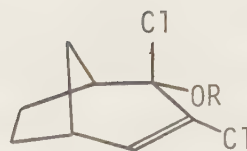
11

(*) La norbornanone (norcamphre) a été préparée à partir du norbornéol commercial, par oxydation selon la méthode de JONES (109). Le norbornéol peut être aisément obtenu à partir du norbornène (116).

(**) Cette méthode de génération de :CCl₂ donne généralement de bons résultats avec les oléfines pas trop encombrées et très réactives (117).



12



13

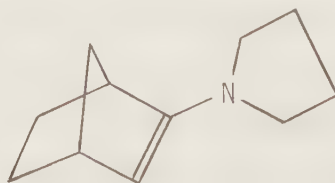
Avec : R : CH₃ C₂H₅
Nomenclature : c d

Le rôle de l'hydrolyse est de compléter la conversion du produit d'ouverture 13 du dérivé tricyclique 12 en l'énone 2b. L'intermédiaire 13 n'est pas isolé ; il est cependant caractérisé, dans le spectre RMN (enregistré dans CCl₄) du mélange avant hydrolyse, par le signal du proton éthylénique (dd 6,10 ; J = 6,4 et 1,3), qui présente une grande analogie avec le proton correspondant de 5b (voir détails expérimentaux).

Pensant que les cétales 11c et 11d (115) pourraient donner naissance in situ aux éthers 10c et 10d dans les conditions thermiques de la réaction de génération de :CCl₂, nous avons directement mis en jeu ces cétales. Après le même traitement, l'énone 2b est effectivement isolée avec un rendement moyen de 40 à 55 %.

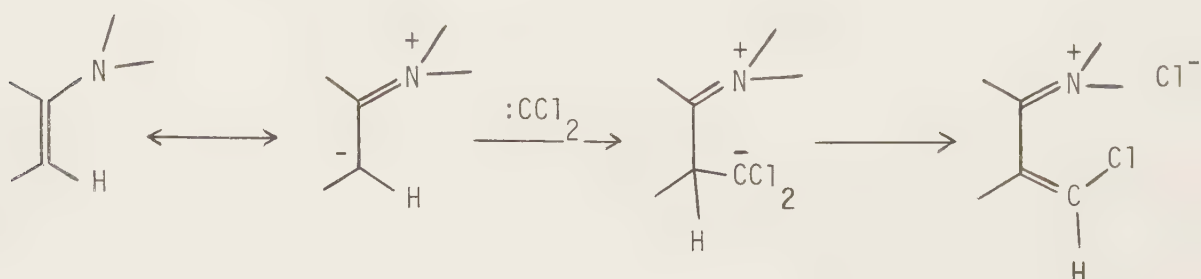
Cette dernière façon de procéder permet d'éviter la préparation intermédiaire de 10c et 10d ; elle s'avère particulièrement intéressante, d'autant plus que les cétales 11c et 11d sont utilisables sans purification préalable, et que la norbornanone récupérée lors de la purification de 2b peut être recyclée.

Remarque. Au départ de l'énamine 14 (118), on n'obtient qu'un mélange d'aspect goudronneux ne contenant pas trace de l'énone 2b.



14

L'action du dichlorocarbène sur une énamine peut effectivement, dans certains cas (119), ne pas conduire à l'agrandissement de cycle, le carbène réagissant alors sur la forme mésomère de l'énamine :



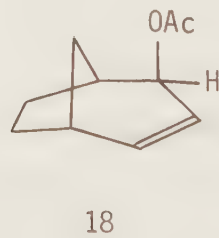
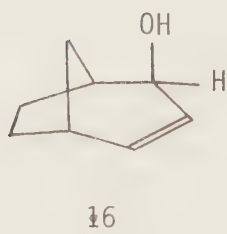
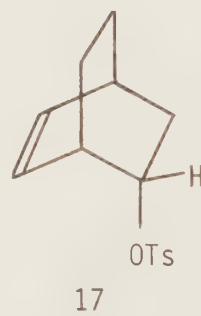
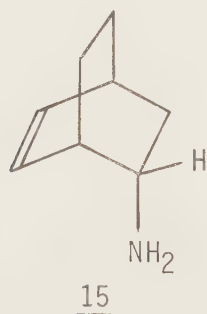
1.2. - SYNTHÈSE DE LA BICYCLO (3.2.1) OCTÈNE-3 ONE-2 .

1.2.1. - Généralités. Choix d'une méthode.

=====

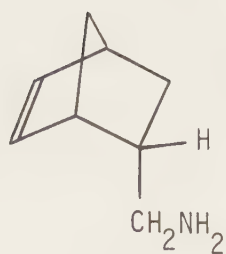
Plusieurs synthèses, mettant en jeu le réarrangement d'ions non-classiques, -réarrangement de WAGNER-MEERWEIN (120)-, permettent d'obtenir des composés bicyclo (3.2.1) octéniques aisément transformables en la bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 1.

Ainsi la désamination nitreuse de l'amine bicyclo (2.2.2) octénique 15 conduit-elle principalement (121) à l'alcool allylique exo 16, tandis que le tosylate de même structure 17, soumis à acétolyse (122), donne l'acétate exo 18, avec un bon rendement.

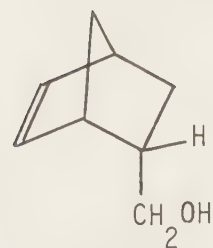


Des résultats analogues sont obtenus par désamination de l'aminométhyl norbornène 19 (123), et par acétolyse d'esters (tosylate ou brosylate) de l'hydroxyméthylnorbornène 20 (123,124).

La désamination nitreuse de l'amine tricyclique 21 préparable à partir du norbornène, permet également d'accéder à l'acétate 18 (125).



19

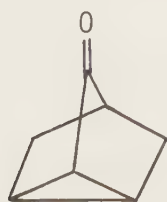


20

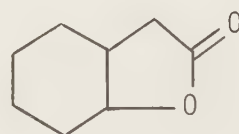


21

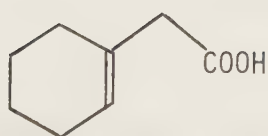
La cétone éthylénique peut aussi être obtenue directement, au départ de la nortricyclanone 22 (126), de la lactone correspondant à l'acide (hydroxy-2 cyclohexyl) acétique 23 (127), ou encore des acides 24 et 25 (128) ; les rendements sont malheureusement médiocres, et la purification de 1 s'avère très difficile.



22



23



24



25

L'énone 1 a encore été préparée (83) à partir de la bicyclo (3.2.1) octanone-2 26 (*), par bromation suivie de deshydrobromation.



26



27

On peut enfin envisager de l'atteindre à partir du bicyclo (3.2.1) octène-2 27 (130), après introduction, en position allylique, d'un atome d'halogène (131), ou d'une fonction ester, -acétyle (132,133), benzoyle (134) ou autre (135)-.

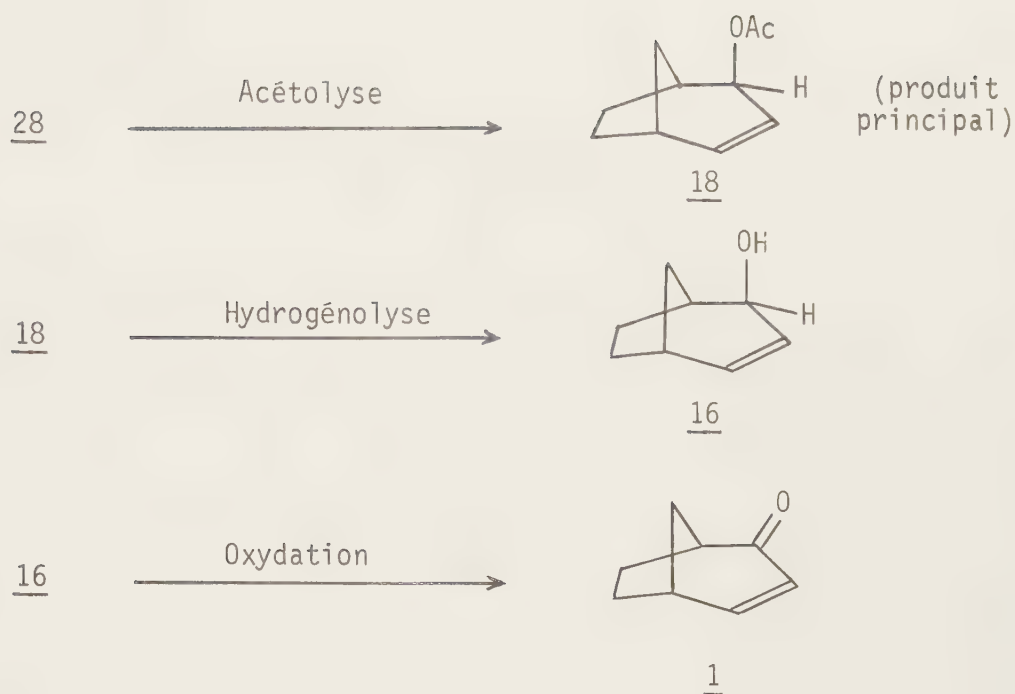
Nous avons personnellement préparé l'énone 1 par une méthode mettant en jeu l'acétolyse du tosylate 28 de l'endo-hydroxyméthyl-5 norbornène 20 (123,124) (**), en accord avec le schéma suivant :



(Ts = para-toluène sulfonate)

(*) Seul produit commercial de la série bicyclo (3.2.1) octanique (Aldrich), cette cétone peut aussi être obtenue selon (129).

(**) Ce produit constitue la majeure partie du "cycloI" commercial, mélange des deux isomères endo et exo dans des proportions voisines de 4 : 1 ; il peut être préparé par réaction de DIELS-ALDER (136).



Pour obtenir l'alcool 16, l'hydrogénolyse de l'acétate 18 (123), -par l'aluminohydrure de lithium-, est à préférer à la saponification (122).

L'oxydation de l'alcool, réalisable par le dioxyde de manganèse (122,123), est également très facile avec le réactif de JONES (109).

1.2.2. - Mise au point d'une méthode nouvelle.

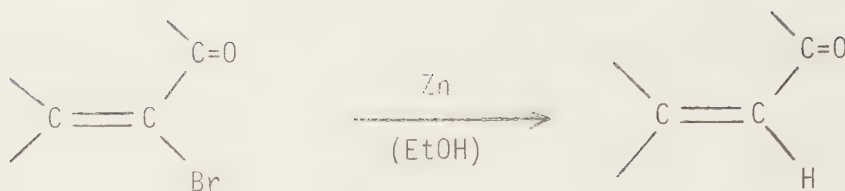
Le schéma précédemment envisagé permet d'obtenir la cétone éthylénique 1 avec un rendement acceptable (rendement, par rapport au tosylate, voisin de 35 %) ; la purification de cette dernière reste toutefois très difficile (*).

La recherche de nouvelles méthodes d'obtention de 1 ne présentant pas cet inconvénient, nous a conduit à envisager de deshalogéner par réduction l'énone α -bromée 2a, disponible très pure. Deux moyens ont été essayés :

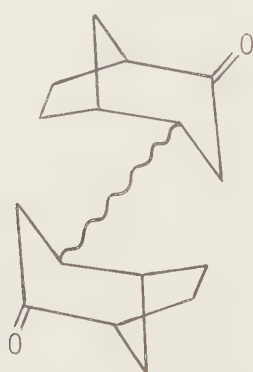
a. - Réduction par le zinc.

Une cétone $\alpha\beta$ -éthylénique α -bromée peut être réduite en la cétone éthylénique correspondante par le zinc en milieu alcoolique (111,137) :

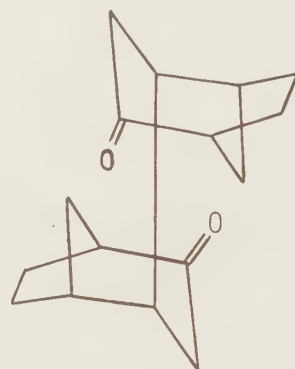
(*) Les principales impuretés sont les produits d'acétolyse du tosylate de l'exo-hydroxyméthyl norbornène contenu dans le "cyclo1" commercial (123).



Soumise à l'action de la poudre de zinc activée (138), en milieu alcoolique à reflux, l'énone bromée 2a ne conduit cependant pas à l'énone 1 attendue. Le produit principal obtenu apparaît être un dimère ϵ -dicétonique du type 29 :



29



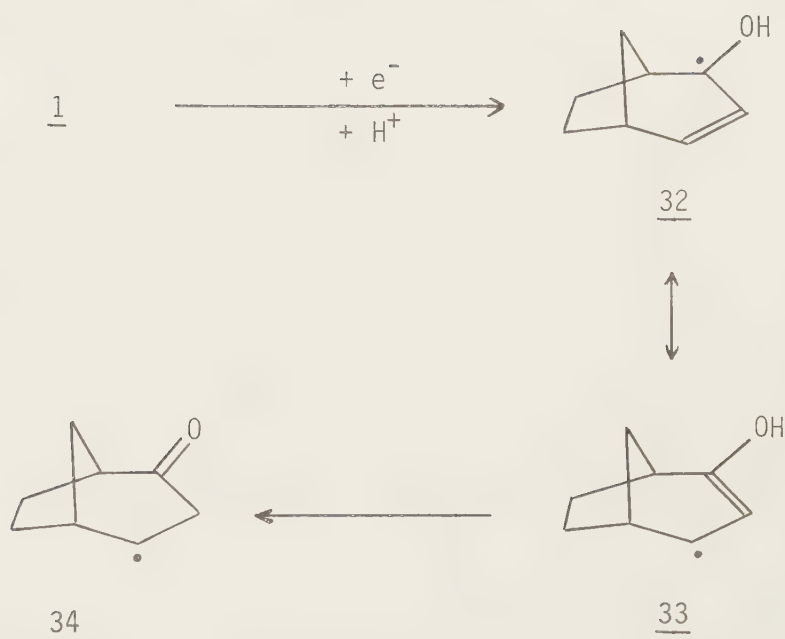
30

Ce résultat est d'ailleurs tout à fait comparable à celui que donne, dans des conditions analogues (139), la bromo-3 benzo-6,7 bicyclo (3.2.1) octadiène-3,6 one-2 31.



31

La formation du dimère s'explique aisément : l'énone 1, effectivement apparue dans le milieu, est réduite à son tour par le zinc :



le dimère résultant de l'union de deux radicaux 34.

Une telle réduction duplicative est assez souvent observée lors des réductions d'énones par les métaux (140) (*). Des produits autres que le dimère ε -dicétonique, dont en particulier la cétone saturée 26, sont susceptibles de se former (140) ; certains accompagnent vraisemblablement le dimère 29.

Remarque 1. Comme cela a été observé dans le cas de la réduction électrochimique de l'apoverbénone (142), on peut penser que les deux radicaux 34 s'approchent l'un de l'autre suivant leur face la moins encombrée (face exo) de sorte que le dimère isolé est vraisemblablement la dicétone 30 à jonction $C_4-C'_4$ diaxiale.

(*) Notons que cette réduction duplicative n'intervient pas dans le cas de certaines énones effectivement isolées après traitement par le zinc (111,137), bien qu'on puisse estimer que leur potentiel de réduction ne doit pas être très différent de celui de l'énone 1 (141).

Remarque 2. Un rapide examen du spectre de masse de la dicétone [m/e : 246 (M^+), 202, 177, 137, 123 (pic de base), 95, 79, 67, 55] fait apparaître trois types de fragmentation (fig. 1) :

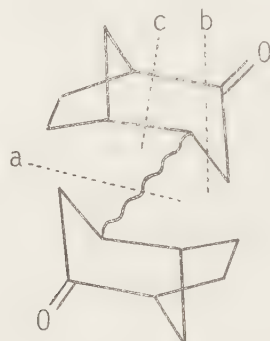


Fig. 1

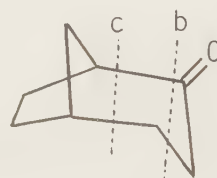


Fig. 2

La coupure a conduit à deux fragments semblables responsables de l'apparition du pic de base ($m/e = 123$). Les coupures b et c, déjà envisagées dans le cas de la bicyclo (3.2.1) octanone-2 (fig. 2) (143), donnent naissance aux fragments m/e 202 et 177, qui, après nouvelles coupures, engendrent les fragments m/e 137, 95, 79, 67 et 55.

b. - Réduction par les thiolates de sodium.

Traitée par un équivalent de $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{S}^-$ ou de $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{S}^-$, en présence d'un équivalent de thiol libre, l'énone bromée 2a conduit quantitativement à la cétone éthylénique 1, accompagnée de disulfure d'alcyle :



Nous reviendrons plus en détail sur cette réaction au cours du second chapitre.

1.3. - DETAILS EXPERIMENTAUX

1.3.1. - Bromo-3 et chloro-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 ones-2.

=====

a. - Synthèses à partir du norbornène.

- Agrandissement de cycle en série bromée.

Préparation du terbutylate de potassium. On ajoute, par petites portions, 40 g de potassium à 1 l d'alcool terbutylique, puis on porte à reflux jusqu'à disparition du métal. Après concentration de la solution, le terbutylate est séché sous vide (évaporateur rotatif) ; bien que contenant encore un peu de solvant, il est utilisable tel quel.

Mode opératoire. Un réacteur de 1 l à 4 tubulures est monté avec un agitateur efficace, un thermomètre plongeant, un déphlegmateur protégé par un tube à CaCl_2 , et une ampoule à robinet. On introduit dans le réacteur la totalité du terbutylate précédemment préparé, puis une solution de 65 g de norbornène (0,69 mole) dans 100 cm^3 de pentane. Le mélange est agité et refroidi à une température inférieure à -15°C . On lui ajoute alors peu à peu une solution de bromoforme (220 g ; 0,87 mole) dans 100 cm^3 de pentane, en veillant à ce que la température n'excède pas -15°C (durée indicative de l'addition : 2 h). L'addition terminée, on maintient l'agitation pendant encore 30 mn à -15°C , puis laisse revenir le mélange à température ambiante. On ajoute alors environ 250 cm^3 d'eau, décante la phase organique et extrait la phase aqueuse au pentane. Les solutions pentaniques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl et séchées sur Na_2SO_4 . Après évaporation du solvant, le dérivé dibromé 5a est soumis à rectification (Rdt $\sim 35 \%$).

Exo-dibromo-2,3 bicyclo (3.2.1) octène-3 5a.

Liquide très légèrement jaune. Produit pur (CPV).

$\text{Eb}_{0,5} = 90-92^\circ\text{C}$ [Litt. (54) : $\text{Eb}_{0,2} = 80^\circ\text{C}$].

IR (film liquide) : 1618 ($\text{C}=\text{C}$).

RMN (CCl_4) : H_2 : dd 4,52 [J (H_2-H_1) = 2,8 ; $^4\text{J}(\text{H}_2-\text{H}_{8\text{anti}}) = 0,5$] ;
 H_4 : dd 6,34 [J(H_4-H_5) = 6,90 ; $^4\text{J}(\text{H}_4-\text{H}_{8\text{anti}}) = 1,0$].

- Agrandissement de cycle en série chlorée.

Préparation du méthylate de sodium. On opère comme pour préparer le t-
butylate de potassium, en utilisant 56 g de sodium (2 atome-grammes).

Préparation du trichloracétate d'éthyle. Cet ester est préparé par
action, en milieu benzénique, de l'acide trichloracétique sur l'éthanol,
l'eau formée étant entraînée azéotropiquement ; il est purifié par distil-
lation ($E_{b_{10}} = 54-55^{\circ}\text{C}$; $E_{b_{25}} = 70-71^{\circ}\text{C}$).

Mode opératoire. L'appareillage est celui décrit à la page 29. Le
réacteur contenant le méthylate de sodium (2 moles) et 52,5 g de norbornène
(0,56 mole) en solution dans 400 cm³ d'éther de pétrole ($E_b = 45-60^{\circ}$) est
refroidi dans un bain glacé. On y ajoute goutte à goutte 349 g de
trichloracétate d'éthyle (1,8 mole), en veillant à ce que la température
ne dépasse pas 0°C (durée indicative de l'addition : 4 h). L'agitation à
température inférieure à 0°C est maintenue pendant encore 4 h ; on laisse
ensuite le mélange revenir lentement à température ambiante, puis le
verse sur 500 g de glace pilée et 300 cm³ d'eau. Dès que la glace a
fondu, la couche organique est séparée. La phase aqueuse est extraite
une première fois à l'éther, neutralisée avec de l'acide chlorhydrique à
10 %, puis réextraite à nouveau. Les extraits organiques réunis sont
lavés avec une solution saturée de NaCl, puis séchés sur MgSO₄. On élimine
les solvants et rectifie le produit dichloré 5b (Rdt ~ 75 %).

Exo-dichloro-2,3 bicyclo (3.2.1) octène-3 5b.

Liquide pratiquement incolore. Pureté : > 95 % (CPV).

$E_{b_{0,9}} = 72-73^{\circ}\text{C}$ [Litt. (99) : $E_{b_{0,9}} = 72-73^{\circ}\text{C}$].

IR (film liquide) : 1642 (C=C).

RMN (CCl₄) : H₂ : dd 4,15 [$J(\text{H}_2-\text{H}_1) = 2,7$; $^4J(\text{H}_2-\text{H}_{8\text{anti}}) \sim 0,5$] ;

H₄ : dd 6,10 [$J(\text{H}_4-\text{H}_5) = 6,9$; $^4J(\text{H}_4-\text{H}_{8\text{anti}}) = 1,0$].

- Hydrolyse des dihalogénures 5a et 5b.

Mode opératoire. Le dihalogénure (0,10 mole) est mis en solution dans
400 cm³ d'un mélange hydroacétonique à 50 %. On ajoute à cette solution
agitée une solution de 18,7 g de nitrate d'argent (0,11 mole) dans 35 cm³
d'eau, et on porte à reflux durant 2 h. On laisse refroidir, filtre
l'halogénure d'argent, et traite le filtrat de façon habituelle.

Bromo-3 exo-hydroxy-2 bicyclo (3.2.1) octène-3 6a. Le produit brut est parfaitement pur (CPV) (Rdt $\sim$ 95 %).

Solide jaune paille.

F = 72-73°C (Sublimation) [Litt. (97) : F = 72-73°C].

IR (CCl₄) : 3600 (OH libre), 1630 (C=C).

RMN (CCl₄) : H₂ : d élargi 3,78 [J(H₂-H₁) = 2,7];

H₄ : dd 6,32 [J(H₄-H₅) = 6,9 ; ⁴J(H₄-H_{8anti}) $\sim$ 0,7].

Chloro-3 exo-hydroxy-2 bicyclo (3.2.1) octène-3 6b. Le produit brut doit être purifié par distillation (Rdt final $\sim$ 70 %). C'est un liquide incolore qui cristallise après long séjour au froid.

Eb₃ = 95-98°C [Litt. (93) : E₁ = 70-75°C].

F = 40-41°C (éther de pétrole) [Litt. (92) : F = 40-42°C].

IR (CCl₄) : 3640 (OH libre), 1644 (C=C).

RMN (CCl₄) : H₂ : d élargi 3,70 [J(H₂-H₁) = 2,8];

H₄ : dd 6,07 [J(H₄-H₅) = 7,2 ; ⁴J(H₄-H_{8anti}) $\sim$ 0,7].

- Oxydation des alcools 6a et 6b.

Préparation du réactif de JONES. On mélange 115 cm³ d'acide sulfurique concentré et 133,6 g d'anhydride chromique, puis on ajoute, avec précaution et en agitant, 370 cm³ d'eau. La solution (500 cm³) est homogène en fin de dilution.

Mode opératoire. Le réactif de JONES est ajouté goutte à goutte à une solution, agitée et maintenue à une température de 5-10°C, de l'alcool allylique (0,1 mole) dans 750 cm³ d'acétone exempt d'alcool isopropylique. L'addition du réactif est interrompue lorsque le mélange prend une coloration orangée persistante. Après deux heures de repos, on neutralise avec un lait de NaHCO₃, filtre les sels de chrome, concentre le filtrat et traite de façon habituelle. Les énones halogénées 2a et 2b sont rectifiées (Rdts : > 90 %).

Bromo-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 2a. Le produit très pur (CPV) est de bonne stabilité ; c'est un liquide jaune, qui cristallise au froid (Rdt global moyen par rapport au norbornène $\sim$ 30 %).

Eb_{0,4} = 87-89°C [Litt. (97) : E_{0,8} = 96-98°C].

F = 33-34°C.

IR (film liquide) : 1686 (C=O), 1591 (C=C).

RMN (CDCl₃) : H₄ : dd 7,67 [J(H₄-H₅) = 7,2 ; ⁴J(H₄-H_{8anti}) = 1,3].

Chloro-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 2b. C'est un liquide jaune clair qui cristallise après ensemencement avec des cristaux de 2a (Rdt global moyen par rapport au norbornène $\sim 45\%$) ; 2b est moins pure (CPV) et moins stable (brunissement rapide) que 2a.

$E_{b_{0,3}} = 72-75^\circ\text{C}$; $F = 35-36^\circ\text{C}$.

IR (film liquide) : 1695 (C=O), 1598 (C=C).

RMN (CDCl_3) : H_4 : dd 7,37 [$J(\text{H}_4-\text{H}_5) = 7,1$; $^4J(\text{H}_4-\text{H}_{8\text{anti}}) = 1,3$].

b. - Nouvelle méthode de synthèse de l'énone 2b.

- Action de CCl_2 sur les acétals et éthers d'énol du norcamphre.

Préparation du norcamphre (norbornanone). Il est obtenu par oxydation (réactif de JONES) du norbornéol commercial.

$F = 87-90^\circ\text{C}$ (solide gras) [Litt. (116) : $F = 90-91^\circ\text{C}$]

Préparation des acétals diméthylque 11c et diéthylique 11d (115).

A une solution de 11,0 g de norcamphre (0,10 mole) dans 15 cm^3 d'alcool méthylque ou éthylique absolu, on ajoute 0,13 mole d'orthoformate de méthyle (13,8 g) ou d'éthyle (19,2 g), et quelques cristaux d'acide para-toluène sulfonique. On porte le mélange à reflux pendant 1 h, puis chasse les solvants. Les acétals sont distillés (Rdts : $> 85\%$).

11c : $E_{b_{12}} = 66-68^\circ\text{C}$ [Litt. (115) : $E_{20} = 76-77^\circ\text{C}$].

11d : $E_{b_{15}} = 76-78^\circ\text{C}$.

Ils peuvent être aussi utilisés sans purification.

Préparation des éthers d'énol méthylque 10c et éthylique 10d (115).

Un mélange de 0,05 mole d'acétal diméthylque (7,8 g) ou diéthylique (9,2 g) et de 3 g d'acide para-toluène sulfonique est chauffé dans un bain d'huile à $200-220^\circ\text{C}$; le reflux vigoureux est maintenu pendant 3 h, et le mélange est distillé très lentement sous pression réduite. Les éthers d'énols obtenus sont très sensibles à l'humidité : on les utilise immédiatement, sans purification préalable (Rdt $\sim 40\%$).

IR (CCl_4) : les deux éthers présentent une bande à 1610 (C=C).

RMN (CCl_4) : H éthylénique : d 4,62 ($J=3,1$) pour 10c, et d 4,55 ($J=3,0$) pour 10d.

Préparation du trichloracétate de sodium. Il est préparé par action de l'acide trichloracétique sur le méthylate de sodium (104).

Mode opératoire. Une solution de 0,05 mole d'éther d'énol ou d'acétal dans 100 cm³ d'un mélange diméthoxyéthane-tétrachloréthylène parfaitement anhydres (20 : 80, en volume) est porté à reflux pendant 36 h en présence de trichloracétate de sodium (0,15 mole, ajouté par portions durant le reflux). On laisse ensuite refroidir, ajoute 50 cm³ d'acide chlorhydrique à 10 %, et agite pendant 1 h. Puis on concentre le milieu (évaporateur rotatif), et le traite de façon habituelle. L'énone 2b, purifiée par distillation, est obtenue très pure (CPV) (Rdt moyen : 50 %). Le norcamphre qui distille en tête est réutilisable.

- Action de CCl₂ sur l'énamine pyrrolidinique du norcamphre

Préparation de l'énamine. Elle est obtenue par action de la pyrrolidine sur le norcamphre en milieu benzénique (118).

Eb₄ = 73-75°C [Litt. (118) : Eb₂ = 66-68°C].

IR (CCl₄) : 1600 (C=C).

RMN (CCl₄) : H éthylénique : d 4,17 (J ~ 3,0).

Mode opératoire. Identique au précédent. Après quelques minutes de reflux en présence de CCl₃COONa, le mélange réactionnel prend un aspect goudronneux ; il ne contient pas trace de 2b.

1.3.2. - Bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2.

a. - Synthèse à partir de l'hydroxy-méthyl norbornène.

- Préparation du tosylate 28.

Mode opératoire. Il est obtenu par action, en milieu pyridinique, du chlorure de para-toluène sulfonyle sur l'hydroxyméthyl-5 norbornène commercial (123) (Rdt ~ 80 %).

Tosylate 28. C'est une huile épaisse qui cristallise lentement au froid.

F = 44-45°C (méthanol).

- Acétolyse du tosylate.

Mode opératoire. Le tosylate (140 g ; 0,5 mole) est ajouté à un mélange d'acide acétique glacial (700 cm³), d'anhydride acétique (10 cm³) et d'acétate de sodium (50 g). Le mélange réactionnel est porté à 98-100°C (bain d'huile thermostaté) pendant 36 h. Après refroidissement on évapore l'acide acétique sous vide sans trop chauffer, puis on

reprend le mélange d'aspect goudronneux par de l'éther, et neutralise avec une solution saturée de Na_2CO_3 . La phase aqueuse est extraite à l'éther, et les solutions étherées réunies sont lavées à l'eau et séchées sur MgSO_4 . La purification de l'acétate 18 par distillation est délicate : une légère surchauffe ou un chauffage irrégulier entraîne la décomposition. Aussi l'acétate brut peut-il être utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Acétate de l'exo-bicyclo (3.2.1) octène-3 ol-2 18. Liquide incolore, très odorant. Pureté > 95 % (CPV) après une distillation (Rdt ~ 60 %).

$\text{Eb}_{11} = 89-89,5^\circ\text{C}$ [Litt. (123) : $\text{Eb}_{11} = 88,5-89^\circ\text{C}$].

IR (CCl_4) : 1640 (très faible, C=C), 1737 (C=O ester).

RMN (CCl_4) : H_2 : dd élargi 4,75 [$\text{J}(\text{H}_2-\text{H}_1) = 2,8$; $\text{J}(\text{H}_2-\text{H}_3) = 3,9$] ;

H_3 : ddd 5,42 [$\text{J}(\text{H}_3-\text{H}_2) = 3,9$; $\text{J}(\text{H}_3-\text{H}_4) = 9,3$; $^4\text{J}(\text{H}_3-\text{H}_1) = 1,5$] ;

H_4 : dd élargi 6,14 [$\text{J}(\text{H}_4-\text{H}_3) = 9,3$; $\text{J}(\text{H}_4-\text{H}_5) \sim 6,8$].

- Hydrogénolyse de l'acétate.

Mode opératoire. Une solution de 17 g d'acétate 18 brut (< 0,1 mole) dans 100 cm^3 d'éther anhydre est ajoutée lentement à une suspension refroidie à 0° de 0,3 mole de LiAlH_4 (11,4 g) dans 200 cm^3 d'éther anhydre. L'addition terminée, on porte à reflux pendant 1 h, puis on détruit l'excès d'hydrure en ajoutant avec précaution 1,2 mole d'eau (21,6 cm^3) au milieu énergiquement refroidi. La bouillie obtenue est aisément filtrée, et le résidu solide bien lavé avec CH_2Cl_2 . Les solutions organiques réunies sont évaporées après séchage sur MgSO_4 . L'alcool 16 est purifié par distillation (appareil à distiller les solides) (Rdt ~ 65 %).

Exo-bicyclo (3.2.1) octène-3 ol-2 16. Solide blanc à consistance grasse.

Pureté > 90 % (CPV) (l'impureté principale est l'alcool endo).

$\text{Eb}_{12} = 90-92^\circ\text{C}$.

$\text{F} = 98-101^\circ\text{C}$ [Litt. (122) : $\text{F} = 102-108^\circ\text{C}$].

IR (CCl_4) : 3635 (OH libre), 1632 (faible, C=C).

RMN (CCl_4) : H_2 : t élargi 3,67 [$\text{J}(\text{H}_2-\text{H}_1) \sim 2,7$; $\text{J}(\text{H}_2-\text{H}_3) \sim 3,8$] ;

H_3 : ddd 5,33 [$\text{J}(\text{H}_3-\text{H}_2) = 3,8$; $\text{J}(\text{H}_3-\text{H}_4) = 9,4$; $\text{J}(\text{H}_3-\text{H}_1) = 1,5$] ;

H_4 : dd élargi 5,97 [$\text{J}(\text{H}_4-\text{H}_3) = 9,4$; $\text{J}(\text{H}_4-\text{H}_5) = 6,5$].

- Oxydation de l'alcool 16.

Mode opératoire. On utilise le réactif de JONES (voir oxydation des alcools 6a et 6b). La cétone éthylénique 1 est distillée (Rdt $\sim 85\%$; Rdt global moyen par rapport au tosylate $\sim 35\%$).

Bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 1. Liquide incolore. Pureté $> 95\%$ (CPV).

$Eb_{13} = 84-85^{\circ}C$ [Litt. (122) : $Eb_7 = 76^{\circ}C$; Litt. (123) : $Eb_{20} = 98,5-99,5^{\circ}C$

IR (film liquide) : 1683 (C=O), 1605 (C=C).

RMN (CCl_4) : H_3 : dd 5,70 [$J(H_3-H_4) = 9,6$; $J(H_3-H_1) = 1,6$] ;

H_4 : ddd 7,25 [$J(H_4-H_3) = 9,6$; $J(H_4-H_5) = 6,7$; $J(H_4-H_{8anti}) = 1,5$].

b. - Nouvelle méthode de synthèse à partir de l'énone bromée 2a.

- Réduction par le zinc.

Activation de la poudre de zinc. Lavage avec une solution diluée d'acide chlorhydrique (138).

Mode opératoire. Une solution de 2 g de 2a (0,01 mole) dans l'éthanol absolu (100 cm^3) est portée à reflux pendant 36 h en présence de poudre de Zn activée (16 g). Après refroidissement, filtration et évaporation du solvant, on traite de façon habituelle. On obtient ainsi un mélange solide contenant plusieurs produits (C.C.M.) ; l' ϵ -dicétone 30 en est le constituant principal ; il est isolé pur après recristallisation.

ϵ -dicétone 30. Solide blanc.

F = $142-143^{\circ}C$ (méthanol).

Analyse ($C_{16}H_{22}O_2$) :

Calc. %	C	78,05	H	8,94	O	13,1
Tr.		77,80		8,95		12,99

IR ($CHCl_3$) : 1705 (C=O), 1423 (CH_2 en α de C=O) (144).

Spectre de masse : m/e : 246 (M^+), 202, 177, 137, 123 (pic de base), 95, 79, 67, 55.

- Réduction par RS^- (RSH).

Préparation du réactif. On introduit 0,05 atome-gramme de sodium dans 50 cm^3 d'éthanol absolu ; après consommation complète du métal et refroidissement de la solution d'éthylate, on ajoute 0,10 mole de thiol ($i-C_3H_7SH$ ou $t-C_4H_9SH$).

Mode opératoire. La solution du réactif est ajoutée goutte à goutte à une solution agitée de 0,05 mole de 2a dans 50 cm³ d'éthanol absolu. L'agitation est maintenue pendant 24 h à température ambiante. Après évaporation du solvant, le mélange est traité de façon habituelle. La purification de l'énone 1 par distillation fractionnée est plus facile quand on a utilisé *i*-C₃H₇SH. Pour obtenir une petite quantité de 1 très pure, il est préférable de soumettre le mélange à chromatographie sur colonne de silice : le disulfure est élué rapidement par l'éther de pétrole, l'énone 1 par le chloroforme.

C H A P I T R E I I

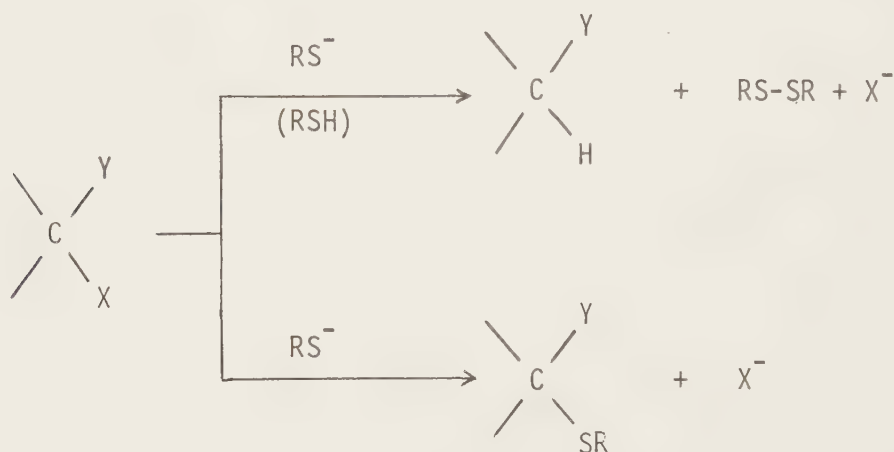
ACTION DE NUCLEOPHILES SULFURES

SUR LES BROMO-3 ET CHLORO-3 BICYCLO (3,2,1) OCTENE-3 ONES-2 :

THIOLS ET THIOLATES DE SODIUM.

2.1. - GENERALITES.

Certains composés halogénés actifs [polyhalogénures (145), halogénures allyliques (146,147), ou acétyléniques (148), dérivés α -carbonylés (149,150) ou α -carbalcoxylés (9,151,152),...] peuvent, sous l'action d'ions thiolates RS^- , être le siège de réactions de deshalogénéation réductive accompagnant les réactions de substitution :



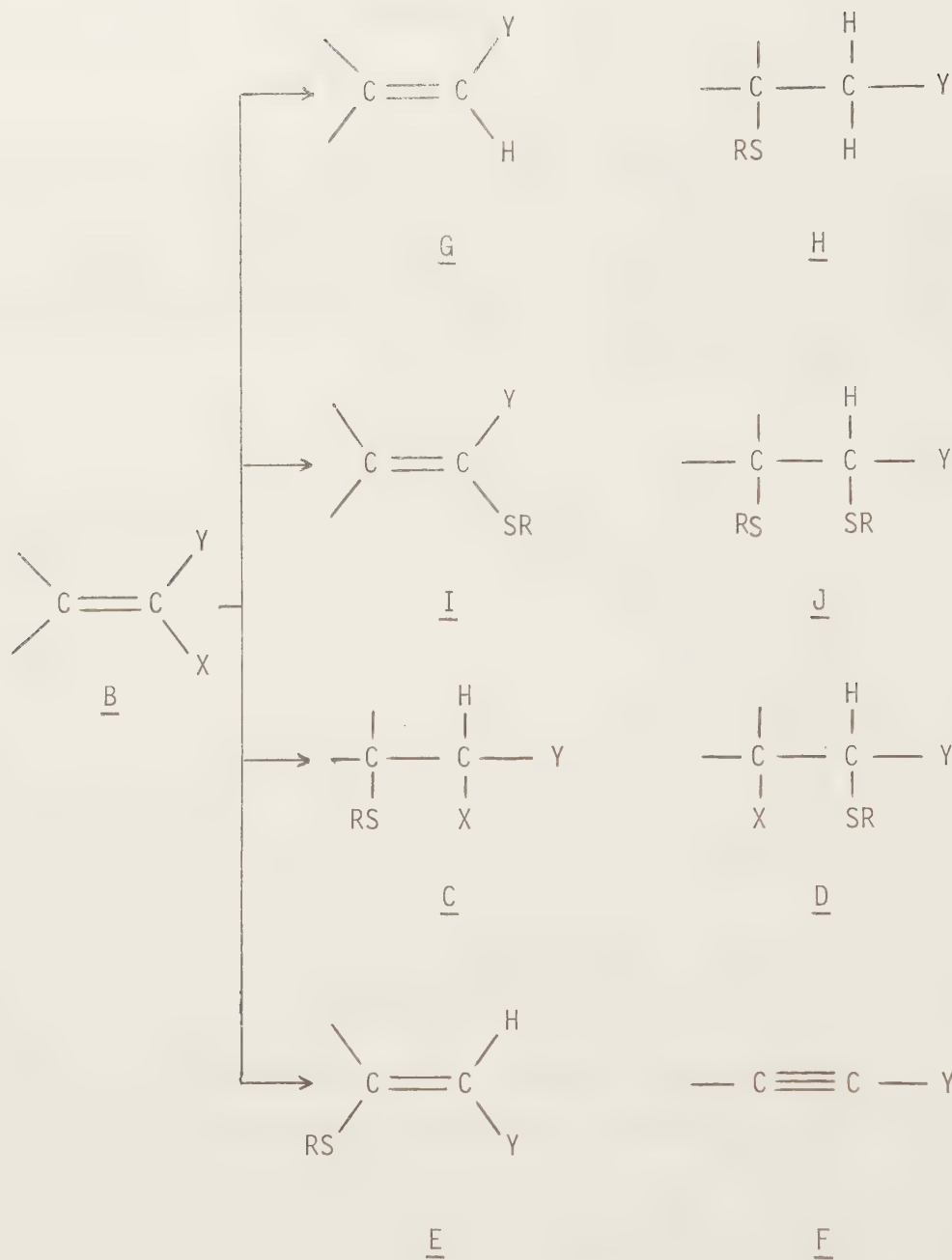
X = halogène

Y = fonction activante

Dans les mêmes conditions, les substrats éthyléniques du type B, -cétones, esters ou nitriles-, permettent quelquefois d'observer de telles réactions, les produits réduits de structures G ou H, et substitués I ou J, pouvant apparaître à côté du produit d'addition conjuguée C (*), de son isomère D, voire de l'oléfine E ou de l'acétylénique F (3 à 12) (**).

(*) Le terme d'addition de MICHAEL est habituellement réservé (153) aux réactions mettant en jeu des nucléophiles carbonés (énolates, carbanions stabilisés,...).

(**) Rappelons que les thiols possédant un deuxième site nucléophile (comme l'o-mercapto-phénol) donnent des résultats différents (14,15).



X = halogène (Br, Cl),

Y = fonction activante (-COR, -COOR, -CN).

Il était dès lors intéressant de savoir si les bromo-3 et chloro-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 ones-2 2a et 2b pouvaient donner lieu à de telles évolutions sous l'action des thiols RSH et des thiolates de sodium RSNa (R = CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, t-C₄H₉). Nos résultats et interprétations (46,48) sont exposés dans ce chapitre.

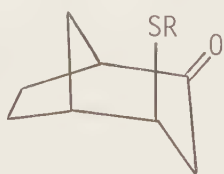
L'étude et la discussion des mécanismes proposés faisant appel pour une grande part à des considérations d'ordre stéréochimique, il est important de bien connaître la stéréochimie de l'addition nucléophile sur ces substrats bicycliques, ainsi que les principaux paramètres structuraux des bicyclo (3.2.1) octanones-2 substituées. L'étude préalable de la réactivité de la bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 1 vis-à-vis des thiols et thiolates de sodium permet à ce titre d'apporter quelques précisions (45).

2.2. - ETUDE PREALABLE :

ACTION DES THIOLS ET THIOLATES DE SODIUM SUR LA BICYCLO (3.2.1) OCTENE-3 ONE-2.

2.2.1. - Résultats expérimentaux.

L'action, en milieu éthanolique, des thiols aliphatiques (3 équivalents) sur l'énone 1 (1 équ.) conduit à la formation de sulfures que nous avons identifiés aux alcoylthio-4 bicyclo (3.2.1) octanones-2 exo 35 et endo 36, l'isomère exo étant prépondérant (voir tableau 1). Les résultats sont inchangés si l'on opère en présence d'inhibiteurs radicalaires (154), ce qui confirme le caractère nucléophile de cette addition conjuguée.



35



36

R :	CH_3	C_2H_5	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	$t\text{-C}_4\text{H}_9$
Nomenclature :	<u>c</u>	<u>d</u>	<u>e</u>	<u>f</u>

Tableau 1

(pourcentages déterminés par CPV)

Réactif	CH_3SH	$\text{C}_2\text{H}_5\text{SH}$	$i\text{-C}_3\text{H}_7\text{SH}$	$t\text{-C}_4\text{H}_9\text{SH}$
Substrat <u>1</u> retrouvé	20	20	17	12,5
Sulfure exo <u>35</u>	70	72,5	80	85
Sulfure endo <u>36</u>	10	7,5	3	2,5

Soumis à l'action, dans le même solvant, de RSNa (1 équ.) en présence de RSH (2 équ.) (*), le même substrat donne naissance aux deux sulfures précédents, l'isomère endo étant cette fois largement prépondérant (voir tableau 2).

Tableau 2
(pourcentages déterminés par CPV)

Réactif	CH_3S^-	$\text{C}_2\text{H}_5\text{S}^-$	$i\text{-C}_3\text{H}_7\text{S}^-$	$t\text{-C}_4\text{H}_9\text{S}^-$
Substrat <u>1</u> retrouvé	15	15	10	7,5
Sulfure exo <u>35</u>	~0	~0	2,5	2,5
Sulfure endo <u>36</u>	85	85	87,5	90

2.2.2. - Détermination structurale.

La configuration des sulfures épimères 35 et 36 est précisée sans ambiguïté grâce à la résonance magnétique nucléaire, l'interprétation des spectres ayant été facilitée par l'utilisation de l'effet LIS (155) (chélate inducteur utilisé : réactif de SIEVERS Eu (FOD)₃) associé à la technique de découplage de spin (**).

L'entité hexagonale des dérivés du bicyclo (3.2.1) octane étant en conformation chaise, l'étude du signal du proton H₄ permet de reconnaître les épimères (voir tableau 3). Les valeurs relevées pour les constantes de couplage entre ce proton et les protons H₃ :

- pour les sulfures 35 : J ~ 7,5 et J < 0,5 ,
- pour les sulfures 36 : J ~ 12,0 et J ~ 6,0 ,

(*) Il est nécessaire d'utiliser un excès de thiol libre afin d'éviter la formation d'ions éthylates à partir du solvant.

(**) Application à l'étude du couple d'épimères 35f et 36f très facilement purifiés.

permettent d'attribuer avec certitude les configurations exo à 35 (H_4 équatorial) et endo à 36 (H_4 axial), le couplage $J \sim 12,0$ ne pouvant être qu'un couplage entre deux protons axiaux (156,157,80).

En série cyclohexanique, le couplage 3J entre deux protons équatoriaux est généralement supérieur à 2Hz (156) ; la valeur nettement plus faible observée dans le cas des sulfures 35, $-J(H_4-H_{3e}) < 0,5$ -, est la traduction d'une ouverture de l'angle dièdre $H_4-C_4-C_3-H_{3e}$, qui atteint une valeur proche de 90° (158), ouverture due à l'écrasement du cycle hexagonal (intervention de l'effet réflexe et présence d'un carbone sp^2 dans le cycle). La réalisation d'expériences de découplage de spin permet d'éviter la confusion (80) du couplage $J(H_4-H_{3e})$ avec le couplage à stéréochimie en "W plan" (159 à 161) $^4J(H_4-H_{8anti})$, dont la valeur relativement importante correspondrait mieux à un couplage entre deux protons équatoriaux.

Tableau 3

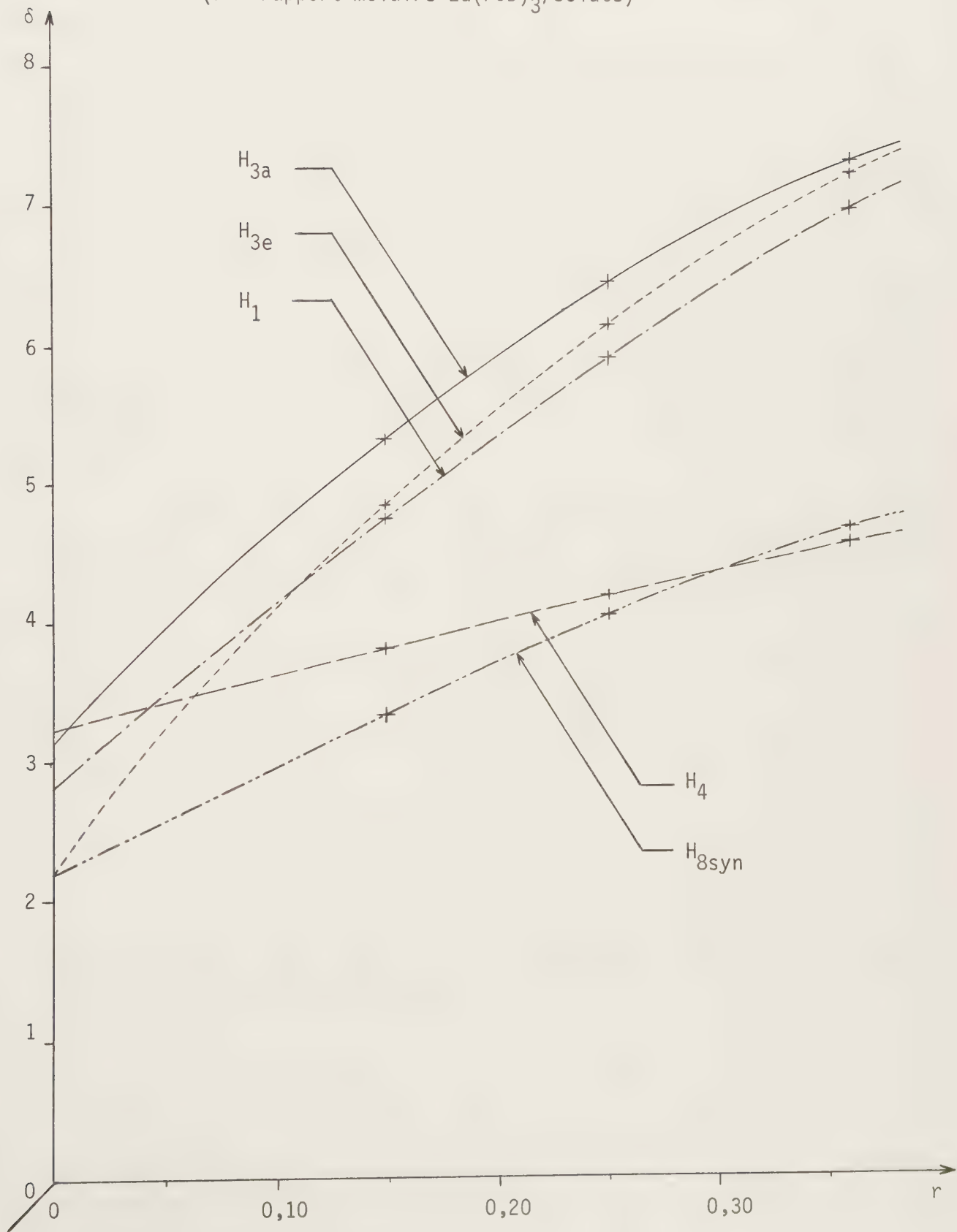
Caractéristiques RMN des sulfures 35 et 36.
(Spectres enregistrés dans $CDCl_3$)

Sulfure	$\delta(H_4)$	$J(H_4-H_5)$	$J(H_4-H_{3a})$	$J(H_4-H_{3e})$	$J(H_4-H_{8anti})$
<u>35c</u>	m 3,10	$\sim 3,3$	$\sim 7,5$	$< 0,5$	$\sim 2,2$
<u>35d</u>	m 3,20	$\sim 3,3$	$\sim 7,5$	$< 0,5$	$\sim 2,2$
<u>35e</u>	m 3,25	$\sim 3,5$	$\sim 7,2$	$< 0,5$	$\sim 2,1$
<u>35f</u>	m 3,15	$\sim 3,8$	$\sim 7,6$	$\sim 0,5$	$\sim 1,9$
<u>35f</u> (*)	ddd 4,18	4,5	7,0	$< 0,5$	2,0
<u>36c</u>	ddd 3,00	2,6	12,1	6,1	-
<u>36d</u>	ddd 3,10	2,6	12,0	5,8	-
<u>36e</u>	ddd 3,10	2,8	11,8	6,1	-
<u>36f</u>	ddd 3,00	2,8	11,8	6,2	-
<u>36f</u> (*)	ddd 4,38	2,4	11,4	6,8	-

(*) Etudiés en présence de $Eu(FOD)_3$ (rapport molaire inducteur/soluté égal à 0,250 pour 35f et à 0,244 pour 36f), aux concentrations usuelles.

Graphique 1

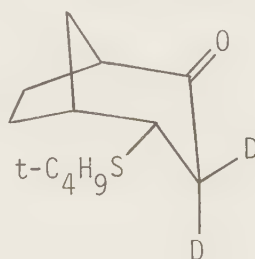
$\delta = f(r)$
(r = rapport molaire $\text{Eu}(\text{FOD})_3/\text{soluté}$)



L'étude des épimères 35f et 36f en présence de Eu (FOD)_3 (*) rend possible l'analyse au premier ordre de la partie AB (composée de deux quadruplets) du spectre de type ABX imputable aux protons H_{3a} , H_{3e} et H_4 ; dans les deux cas, on peut mesurer $^2J(\text{H}_{3a}-\text{H}_{3e}) = 16,2$.

L'étude de 35f à différentes concentrations en chélate inducteur (voir les courbes $\delta = f(r)$, graphique 1) montre que les protons les plus sensibles à l'influence paramagnétique du complexe inducteur sont les protons H_{3e} , H_{3a} et H_1 (responsable d'un triplet diffus). Ceci indique, en vertu des critères géométriques tirés de l'équation de Mc CONNELL (163), que le lanthanide se coordonne à l'oxygène du carbonyle. Aux faibles concentrations en Eu (FOD)_3 , les protons H_{3e} et H_{3a} restent assez nettement différenciés, $-\text{H}_{3e}$ est dans le cône de blindage du carbonyle (157)- ; par contre, à plus forte concentration, la partie AB devient plus fortement couplée, le proton H_{3e} , plus proche de Eu que H_{3a} , étant plus touché par l'influence du lanthanide (163). La meilleure observation de la partie AB est faite pour un rapport molaire $r \sim 0,15$.

Remarque 1. Soumis à échange isotopique H-D ($\text{NaOD} + \text{D}_2\text{O}$), l'épimère 36f conduit au sulfure dideutérié 36f-d₂ (M^+ : 214), dont le spectre de RMN est très simplifié [H_4 : d 3,00, $J(\text{H}_4-\text{H}_5) = 2,8$]. La deutériation de 35f permet



36f-d₂

d'isoler le même sulfure 36f-d₂, ce qui indique que l'épimérisation du groupe $-\text{SC}_4\text{H}_9$ intervient en milieu basique.

(*) Une faible variation des constantes de couplage est observée en présence de Eu (FOD)_3 ; elle peut être entraînée par un léger changement de conformation du cycle hexagonal (80), ou par la torsion du squelette carboné bicyclique (formes synchro et contra) (162).

Remarque 2. Les protons du groupement alcoyle R dans les sulfures 35d, 36d, 35e et 36e sont magnétiquement non équivalents (164).

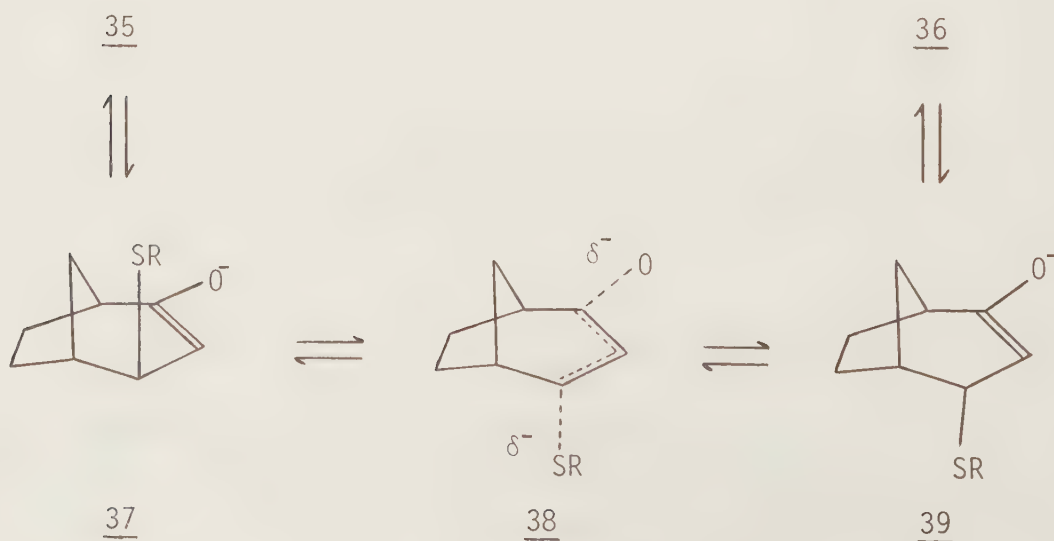
2.2.3. Etude de l'épimérisation en β du carbonyle.

Bien que stabilisés par l'effet réflexe, les sulfures exo 35 sont facilement transformés en leurs isomères 36 :

- En milieu basique, même faiblement concentré, (NaOH ou RNa dans EtOH), l'épimérisation est très rapide, quasi-intégrale et s'accompagne d'une élimination (obtention de l'énone 1).
- En milieu acide fort (solution de HCl dans CHCl_3), elle peut être assez rapide si la concentration en acide est suffisante ; notons que RSH est un acide trop faible pour catalyser l'épimérisation.
- En milieu neutre, elle n'est constatée que dans un solvant protonique, où elle reste cependant très lente.

Par ailleurs, quel que soit l'agent d'épimérisation utilisé, on remarque que les sulfures 35c et 35d s'isomérisent plus facilement que les sulfures 35e et 35f.

Ces constatations expérimentales conduisent à supposer que l'équilibration se développerait au départ d'une structure énolique 37 susceptible d'engendrer un intermédiaire mésomère du type 38, dans lequel la liaison $\text{C}_4\text{-S}$ est "relâchée" ; ce "relâchement" permettrait le "retournement interne" du groupe SR conduisant à l'énolate 39.



On peut prévoir que le "relâchement" de la liaison C_4-S est d'autant plus facile que R est peu électrodonneur (cf. tableau 2) : l'épimérisation est régie par l'effet électronique.

D'autres exemples d'une telle épimérisation de groupements situés en β d'une fonction activante ont été signalés (7,165 à 167).

2.2.4. - Stéréosélectivité de l'addition.

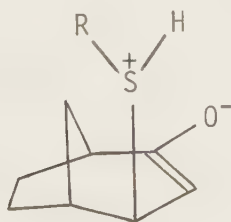
=====

Lorsqu'on utilise RSH comme réactif, on isole principalement le sulfure exo. Si l'attaque du nucléophile était également possible suivant les deux faces, on obtiendrait, après un temps de réaction suffisamment long, le sulfure endo thermodynamiquement plus stable. Comme ce n'est pas le cas, il faut en conclure que l'approche du réactif par la face exo est très privilégiée.

L'addition, très stéréosélective, est donc cinétiquement contrôlée, et le produit thermodynamique ne provient que de l'évolution du produit cinétique.

La stéréosélectivité de réactions mettant en jeu des dérivés du bicyclo (3.2.1) octène a déjà été constatée plusieurs fois : cas des substitutions allyliques (42), de l'addition d'organométalliques (43), de l'époxydation par les peracides (133), de l'addition des carbènes (168)...

Remarque. L'addition conjuguée de RSH met en jeu l'intermédiaire 40 qui, par protonation que l'on peut supposer très rapide, donne l'énol 41 :



40



41

Le milieu RSH-EtOH n'étant pas suffisamment acide, la concentration en énol 41 reste trop faible, 41 se transforme rapidement en 35-, pour permettre une épimérisation importante.

2.3. - CAS DES SUBSTRATS HALOGENES.

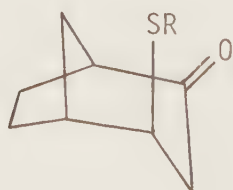
RESULTATS EXPERIMENTAUX.

2.3.1. - Action des thiols seuls (milieu neutre).

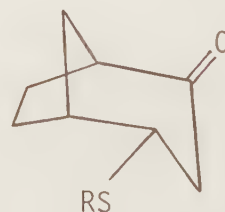
Le tableau 4 donne la composition des mélanges réactionnels obtenus en traitant, à température ambiante, les substrats 2a et 2b par un excès de divers thiols (3 équivalents) en milieu éthanolique anhydre.

Tableau 4
(pourcentages déterminés par CPV)

Réactif	CH ₃ SH		C ₂ H ₅ SH		i-C ₃ H ₇ SH		t-C ₄ H ₉ SH	
Substrat	<u>2a</u>	<u>2b</u>	<u>2a</u>	<u>2b</u>	<u>2a</u>	<u>2b</u>	<u>2a</u>	<u>2b</u>
Substrat retrouvé:	0	0	0	5	0	7	0	15
<u>1</u>	15	15	15	15	15	15	10	8
<u>35</u>	70	67	75	70	80	75	85	75
<u>36</u>	8	8	10	10	5	3	5	2
<u>42</u>	7	10	0	0	0	0	0	0



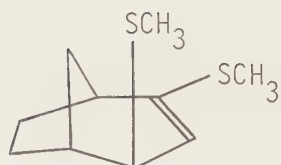
35



36

Rappel :

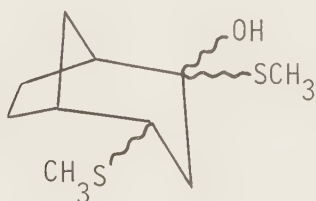
R : CH₃ C₂H₅ i-C₃H₇ t-C₄H₉
 Nomenclature : c d e f



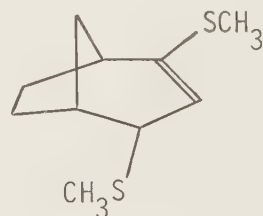
42

Les réactions évoluent ainsi exclusivement vers la formation de produits réduits : la cétone éthylénique 1 (structure du type G) et les sulfures exo 35 et endo 36 (structure du type H) ; du disulfure d'alcoyle accompagne toujours de telles substances.

Les réactions avec CH_3SH et lui seul, permettent en outre d'isoler un composé ne contenant plus d'oxygène (analyse microélémentaire ; RMN) identifié comme étant l'exo-diméthylthio-2,4 bicyclo (3.2.1) octène-2 42 (*). Ce disulfure, qui se forme également en très faible quantité lorsqu'on soumet les sulfures 35c et 36c à l'action prolongée de CH_3SH ou de CH_3SNa , naît très vraisemblablement à la faveur d'un processus d'addition-deshydratation mettant en jeu la formation d'hémithiocétals intermédiaires du type 43 (170).



43



44

(*) La RMN permet de préciser la configuration exo de ce disulfure 42 (spectre enregistré dans CCl_4) (78,169) :

- H_3 : d élargi 4,77, $J(\text{H}_3-\text{H}_4) = 4,0$.

- H_4 : dd 3,07 , $J(\text{H}_4-\text{H}_3) = 4,0$, $J(\text{H}_4-\text{H}_5) = 2,1$.

Le disulfure endo 44 (non isolé) évoluerait, en présence des nucléophiles du milieu, vers son isomère 42, ce qui confirme que la configuration exo est thermodynamiquement plus stable pour ce type de dérivés (42) (*). Sans doute pour des raisons stériques, les autres thiols ne conduisent pas à un disulfure du type 42.

2.3.2. - Action des ions thiolates (milieu basique).

=====

Les réactions sont effectuées à température ambiante, dans l'éthanol absolu ; on met en jeu un rapport nucléophile/substrat égal à l'unité, et, pour des raisons déjà invoquées, veille à utiliser un excès de thiol libre (2 équ.). Le tableau 5 indique la composition des mélanges réactionnels.

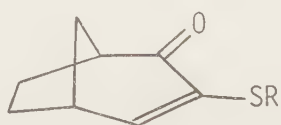
Tableau 5

(pourcentages déterminés par CPV)

Réactif	CH ₃ S ⁻		C ₂ H ₅ S ⁻		i-C ₃ H ₇ S ⁻		t-C ₄ H ₉ S ⁻	
Substrat	<u>2a</u>	<u>2b</u>	<u>2a</u>	<u>2b</u>	<u>2a</u>	<u>2b</u>	<u>2a</u>	<u>2b</u>
Substrat retrouvé	0	0	0	0	0	10	0	15
<u>1</u>	15	10	10	10	10	~ 0	10	~ 0
<u>35</u>	~ 0	~ 0	5	5	15	0	15	0
<u>36</u>	40	35	55	35	75	~ 0	75	~ 0
<u>45</u>	30	45	30	50	0	90	0	85
<u>42</u>	15	10	0	0	0	0	0	0

(*) C'est en effet pour la configuration exo que les interactions de torsion sont minimales, et que la contrainte de type A^{1,2} (171) est la plus faible.

En plus des produits réduits 1, 35 et 36 (toujours accompagnés de disulfure d'alcyle), on peut obtenir des produits de substitution : les alcoylthio-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 ones-2 45 (structure I).



45

Réduction et substitution interviennent concurremment avec les réactifs CH_3S^- et $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}^-$, alors que, dans le cas des réactions avec $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{S}^-$ et $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{S}^-$, le substrat bromé ne donne lieu qu'à réduction, le substrat chloré ne conduisant par contre qu'aux produits substitués.

Aucun composé des types C, D, E, F ou J (cf. paragraphe 2.1.) n'est isolé, contrairement à ce qui peut s'observer dans des réactions du même genre mettant en jeu d'autres substrats (3 à 10). Le sulfure exo 35 reste toujours présent en petites quantités : dans le milieu basique, il s'épimérise en son isomère 36.

2.3.3. - Détermination structurale. =====

La structure des sulfures 35 et 36 a déjà donné lieu à discussion (cf. paragraphe 2.2.2).

Les sulfures vinyliques 45 sont facilement identifiés par comparaison de leurs spectres, de RMN en particulier, avec ceux des énones 2a et 2b (78,97) : voir les caractéristiques relevées pour le proton H_4 (tableau 6).

Tableau 6

Caractéristiques RMN des sulfures 45.
(spectres enregistrés dans CDCl_3)

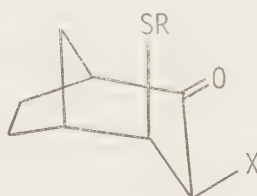
Sulfures, énones	$\delta(\text{H}_4)$	$J(\text{H}_4-\text{H}_5)$	$J(\text{H}_4-\text{H}_{8\text{anti}})$
<u>45c</u>	dd 6,61	6,8	1,0
<u>45d</u>	dd 6,84	6,8	1,0
<u>45e</u>	dd 7,10	7,0	1,4
<u>45f</u>	dd 7,56	6,9	1,4
<u>2a</u>	dd 7,67	7,2	1,3
<u>2b</u>	dd 7,37	7,1	1,3

Signalons la non-équivalence magnétique des protons du groupement alcoyle des sulfures 45d et 45e (164).

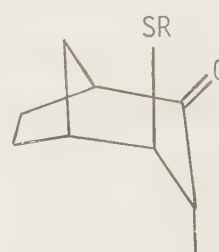
2.4. - INTERPRETATION DES RESULTATS.

2.4.1. - Etape initiale.

L'action ménagée, en milieu neutre, de $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{SH}$ sur l'énone 2b (utilisation d'un seul équivalent de thiol, en présence de CaCO_3 et MgSO_4) permet d'obtenir le sulfure halogéné 46 bf (*).



46



47

Rappel :	X : Br	Cl				
	R :		CH_3	C_2H_5	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	$t\text{-C}_4\text{H}_9$
Nomenclature :	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>d</u>	<u>e</u>	<u>f</u>

Dans un solvant protonique ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), 46bf se transforme lentement en 2b (rétro-addition) et 1 (réduction) ; en milieu très légèrement alcalin ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ + traces de NaOH) , sa disparition est beaucoup plus rapide ; elle conduit principalement au sulfure vinylique 45f (substitution).

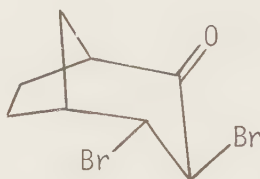
Il apparaît donc que les processus de réduction et de substitution se développent à partir d'un intermédiaire d'addition conjuguée de structure C.

La structure de l'halogéno-sulfure 46bf est justifiée par ses propriétés spectrales : l'infrarouge permet en particulier, par application des règles de JONES (172) étendues par COREY (173) et ALLINGER (174), de confirmer la position équatoriale de Cl ; le $\Delta\nu(\text{C}=\text{O})$ entre le carbonyle de ce dernier et celui de la cétone 35f est de 18 cm^{-1} (175,176).

(*) C'est le seul cas où un tel composé est facilement isolé pur ; toutefois, un halogéno-sulfure de même structure apparaît aussi quand on fait réagir, dans les mêmes conditions, les autres thiols sur 2a ou 2b (mise en évidence par RMN).

Une telle structure conduit à faire deux constatations :

- La position équatoriale occupée par l'halogène ne correspond pas, à priori, à un état énergétiquement très favorisé : en effet, la liaison C-X est soumise à une double répulsion électrostatique, forte avec le dipôle C=O (177) (*), plus faible avec le dipôle C-SR (178,179). Cette destabilisation apparaît pourtant moindre que celle qui se manifesterait, par suite d'interactions stériques, si l'halogène occupait la position axiale comme dans le sulfure halogéné 47. Le cas n'est pas unique : un autre exemple d'halogène équatorial dans le cas d'une α -halogéno bicyclo (3.2.1) octanone-2 est donné par le dérivé α,β -dibromé diéquatorial 48 produit thermodynamique de la bromation de l'énone 1 (139) (**).



48

(*) Il existe en outre, entre X et C=O, une interaction stérique du type A^{1,3} (171).

(**) La structure diéquatoriale du dibromure 48 est confirmée par RMN (CCl₄) :

- H₃ : d 4,70, J(H₃-H₄) = 10,5 ,
- H₄ : dd 4,36, J(H₄-H₃) = 10,5 , J(H₄-H₅) = 3,0.

Ce composé, qui est très peu stable, -il redonne spontanément l'énone 2a-, se forme certainement au détriment du dibromure diaxial (produit cinétique non isolé), à la faveur d'un réarrangement du type diaxial-diéquatorial (180). Remarquons qu'un tel réarrangement n'est pas observé dans le cas du dibromure cinétique non cétonique (133).

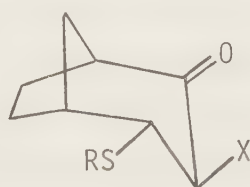
- Le milieu neutre ne permettant pas l'épimérisation en β du carbonyle, la configuration exo du groupe SR est prédéterminée par la stéréosélectivité de l'addition. Le fait d'isoler le sulfure halogéné 46bf ne permet toutefois pas de conclure à une addition conjuguée trans (protonation endo) puisqu'un réarrangement thermodynamique (thermiquement induit par exemple) en α du C=O peut faire suite à la protonation exo.

2.4.2. - Réduction.

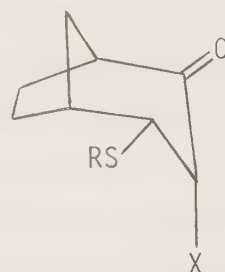
=====

L'étude de l'évolution de l'intermédiaire 46bf indique que le premier produit de réduction à naître est l'énone 1. Il est aisé de s'en assurer : l'emploi d'une quantité moindre de thiol libre dans les réactions précédemment décrites entraîne l'accroissement du pourcentage de cétone éthylénique obtenue, et l'abaissement de ceux des sulfures 35 et 36 qui l'accompagnent ; à la limite, on peut obtenir exclusivement 1 : cas des réactions 2a + 1 i-C₃H₇S⁻ (1 i-C₃H₇SH) ou 2a + 1 t-C₄H₉S⁻ (1 t-C₄H₉SH) (voir chapitre 1). Les sulfures 35 et 36 ne se forment donc qu'au détriment de 1 et du thiol encore présent.

La réduction est constatée en milieux protoniques neutre et basique. Les seuls intermédiaires envisageables en milieu neutre sont les dérivés 46 et 47, produits dits cinétiques de l'addition conjuguée (en ne considérant que la stéréochimie en β du C=O). Ces intermédiaires sont également présents en milieu basique, accompagnés des produits thermodynamiques correspondants 49 et 50.



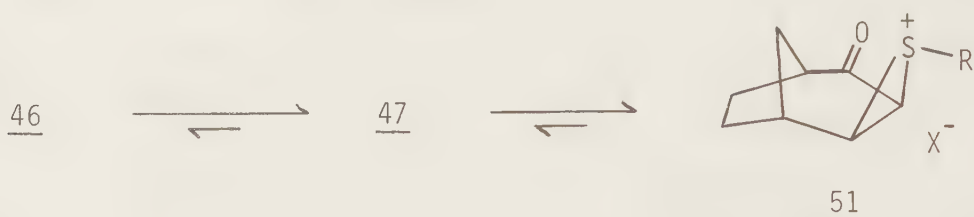
49



50

Le processus de réduction se développe donc à partir de 46 ou de 47. L'équilibre 46 $\rightleftharpoons$ 47 s'établit sans difficulté en milieu basique, comme en milieu neutre puisqu'il suffit d'une trace acide inévitablement présente pour catalyser l'épimérisation en α du carbonyle ; en conséquence, cet équilibre se déplacera vers celui des deux intermédiaires qui peut évoluer.

Or la structure de 47 se prête bien à l'assistance anchimérique, ou participation, en reprenant le terme de WINSTEIN (181), des doublets anti-liants de l'atome de soufre voisin à l'hétérolyse de la liaison C-X (*) ; une telle évolution, qui se traduit ici par la formation équilibrée de l'halogénure de thiiranium exo 51, a été envisagée par de nombreux auteurs (179,181 à 184) pour expliquer la grande mobilité de l'halogène, notamment dans les réactions de solvolysé (185), des sulfures halogénés dont les groupes X et SR sont en position anti (*).



Le caractère fortement électrophile du carbone C₃, doublement activé par X et par C=O, exalte cette aptitude à participer du soufre ; par ailleurs, la formation de l'intermédiaire épisulfonium 51 est facilitée par le fait que l'expulsion de X supprime les effets stériques importants (186) qui jouent pour le dérivé 47.

L'obtention de l'énone 1 à partir de 51 suppose une redistribution électronique entraînant la perte du cation sulfénium RS⁺. Ce réarrangement doit faire intervenir (187 à 189) une attaque soit de RS⁻, soit de X⁻, au niveau de l'atome de soufre électrophile de 51 (départ de RS-SR ou de RSX).

On doit remarquer que le complexe ionique 51 est identique à celui qui peut se former lors de l'addition des halogénures de sulfényle RSX sur le substrat 1 (190,191). Certains auteurs (192) considèrent que la formation du complexe intermédiaire, par fixation de RS⁺, est une étape réversible ; il a été constaté par ailleurs (193) que l'addition de RS⁺ est défavorisée si la double-liaison subit l'influence d'un groupement électrophile, ce qui conduit à penser que la réaction inverse d'élimination s'en trouve, au contraire, favorisée : 51 ⇌ 1 + RS⁺, X⁻.

(*) Les meilleures conditions stéréoélectroniques pour la participation de groupe voisin sont évidemment réunies quand les groupes X et SR sont en conformation antiparallèle (ou antipériplanare), ou peuvent facilement prendre une telle conformation (après déformation, isomérisation, ...).

Cet équilibre générateur de 1 peut être entièrement déplacé vers la droite par suite de la présence de RS^- ou de RSH (formation de RS-SR).

Un tel schéma de la réduction (3,5) est justifié par les éléments expérimentaux suivants :

- L'addition de RSX sur l'énone 1 est effectivement une réaction équilibrée. Dans CHCl_3 , à une température de l'ordre de -20°C , en présence de CaCO_3 (*), 1 fixe rapidement MeSBr et MeSCl (191), ainsi qu'en témoigne l'exothermicité de la réaction. L'intermédiaire obtenu, vraisemblablement 47, puisque l'halogène se fixe préférentiellement sur le carbone porteur de la fonction activante (190,194) (**), se décompose très rapidement à température ambiante : on retrouve RSX et l'énone 1, accompagnés de faibles quantités des énonés halogénés 2a ou 2b formés après élimination de CH_3SH .
- Lorsque les réactions de RSH sur 2a ou 2b sont conduites en milieu aprotique anhydre (benzène ou éther), la formation des produits réduits s'accompagne de l'apparition de RSX peu soluble dans le milieu (la démixion de RSX autorise le déplacement de l'équilibre vers 1). Au refroidissement, la phase RSX disparaît, pour réapparaître à température ambiante, ce qui confirme la réversibilité de la réaction.

Notons que la réduction dans l'éther ou le benzène est plus lente qu'en milieu alcoolique ; ceci plaide en faveur d'un complexe ionique tel que 51 puisque la formation d'un état intermédiaire plus polaire que les réactifs est d'autant plus facile que le milieu est lui-même plus polaire (191,201).

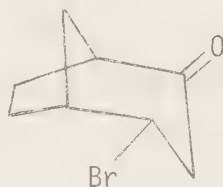
Remarques.

- La bromation des sulfures 35 par le NBS dans CCl_4 , en présence de peroxyde de benzoyle, conduit à isoler principalement l'énone 1. Ce résultat, qui suppose l'intervention des intermédiaires 46 ou 47, corrobore parfaitement les résultats précédents. Notons que les autres méthodes de bromation (Br_2 dans AcOH ou CHCl_3 , perbromures de phényltriméthylammonium (202) ou

(*) La vérification a été faite sur les sulfures 35 que RSX n'induit pas l'épimérisation au niveau du carbone C_4 en présence de CaCO_3 .

(**) L'ouverture du cycle épisulfonium de 51, par attaque endo de X^- sur le carbone C_3 (obtention de 47), se fait en outre en respect du principe d'ouverture trans-diaxiale (règle de FURST-PLATTNER) des cycles triangulaires cyclohexaniques (époxydes, aziridines, ions bromonium...) (195 à 199), principe applicable à l'addition électrophile de RSX connue pour être une trans-addition (183,191,200).

de pyridinium (203) dans le THF,...) provoquent l'halogénolyse de la liaison C-S (204), et conduisent à des mélanges contenant, entre autres produits, l'endo-bromo-4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 52 (*), le composé dibromé diéquatorial 48 et les énone 1 et 2a.



52

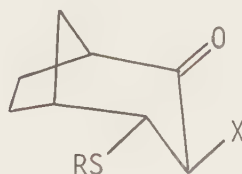
- L'action de l'hydrogénosulfure de sodium HSNa sur les énone 2a ou 2b conduit à des mélanges complexes contenant cependant une forte proportion de l'énone 1, notamment au départ de 2a. Ce résultat est à rapprocher de celui obtenu dans un cas semblable (13) ; l'interprétation qui en est donnée, -formation d'un thiirane intermédiaire (non isolé), et désulfuration de celui-ci (**)-, s'apparente beaucoup au schéma proposé ici pour interpréter la réduction.
- La formation de l'exo-époxy-3,4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 (voir chapitre 3) met en jeu la participation de l'oxygène dans l'halohydrine de même structure que l'halogéno-sulfure 47 (44,50) ; comme le soufre possède une bien meilleure aptitude à participer que l'oxygène (201), le passage par l'intermédiaire 51 apparaît d'autant plus vraisemblable.
- La formation de RS-SR ou de RSX pourrait laisser supposer l'intervention d'un processus radicalaire (149) ; cette éventualité, déjà incompatible avec les effets de solvants constatés, doit être écartée, l'utilisation d'inhibiteurs radicalaires (154) ne modifiant en rien les résultats obtenus.

(*) RMN (CHCl_3) : H_4 : ddd 4,37 , $J(\text{H}_4-\text{H}_{3a}) = 10,5$, $J(\text{H}_4-\text{H}_{3e}) = 7,8$, $J(\text{H}_4-\text{H}_5) = 3,2$.

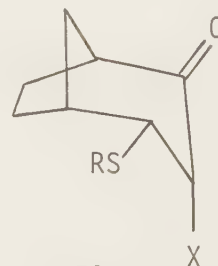
(**) Les thiiranes substitués électronégativement perdent très facilement S pour donner une oléfine (205) ; ceci est à rapprocher du réarrangement, -perte de RS^+ , observé dans le cas des ions episulfonium.

2.4.3. - Substitution. =====

La substitution n'intervient qu'en milieu basique ; cela nous amène à supposer que ce processus se développe à partir des seuls sulfures halogénés thermodynamiques 49 ou 50, qui n'existent que dans un tel milieu.



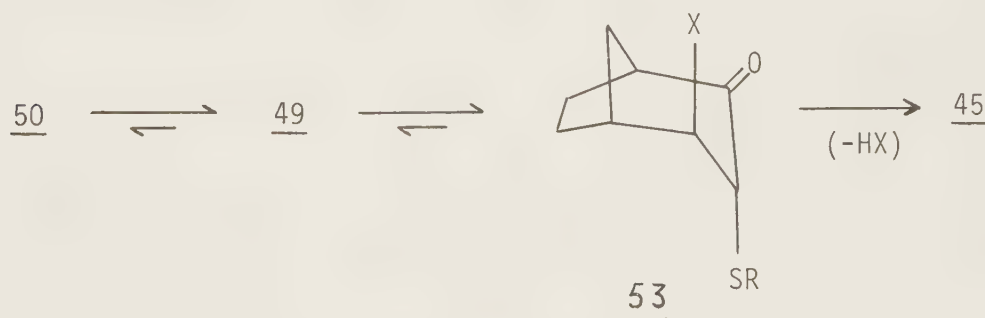
49



50

Rappel :	X :	Br	Cl				
	R :			CH ₃	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	t-C ₄ H ₉
Nomenclature :	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>d</u>	<u>e</u>	<u>f</u>	

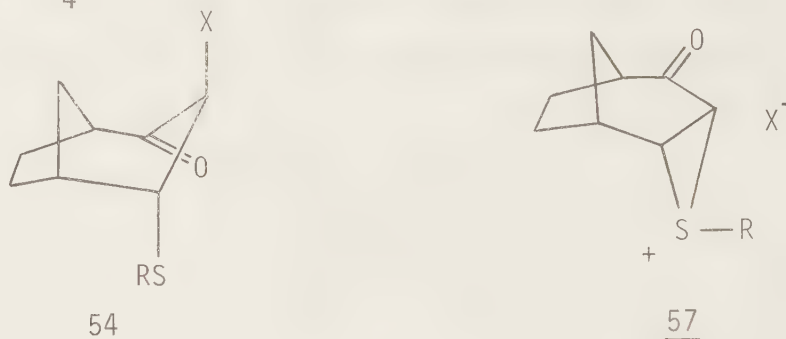
Il a été constaté (206) que les halogéno-sulfures cyclohexaniques diéquatoriaux, tels que 49, peuvent être l'objet d'une isomérisation thermique, -le réarrangement diéquatorial-diaxial-, au cours de laquelle les groupes SR et X échangent leur position et se retrouvent axiaux. Une telle mutation du sulfure halogéné 49 donnerait le dérivé α-sulfuré β-halogéné 53,



ce dernier perdant facilement HX, dans le milieu basique, pour donner le sulfure vinylique 45.

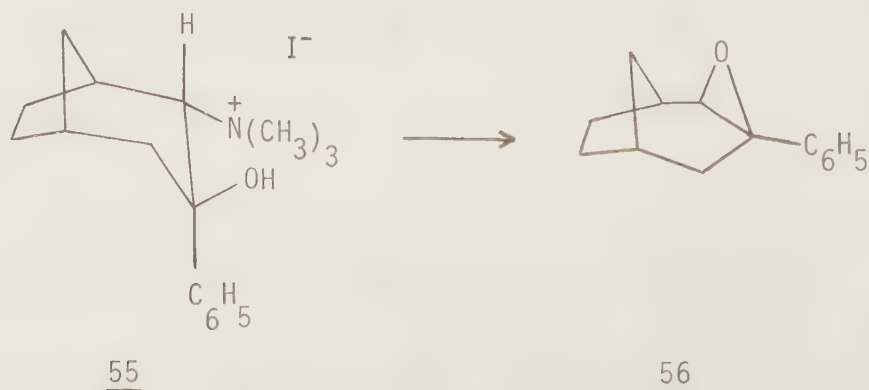
En série linéaire, un réarrangement analogue (9,188,190,191,207) suppose le passage par un intermédiaire thiiranium. Ce mécanisme, pour être appliqué à 49, exige la déformation du cycle cyclohexanique, qui doit

prendre une conformation quasi-bateau 54 (195,208) (*) pour permettre la formation du complexe ionique endo 57, facilement ouvert par attaque de X^- au niveau du carbone C_4 .



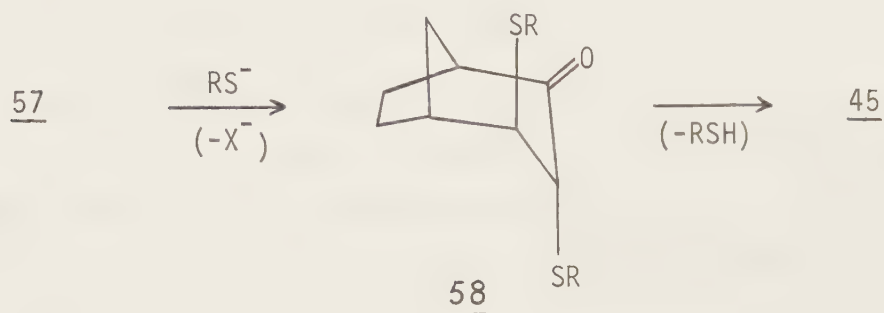
A l'appui de ce schéma de la substitution (7,8), il faut retenir le résultat de la bromation (NBS, CCl_4 , peroxyde de benzoyle) des sulfures 36 : les sulfures 45 sont obtenus avec de bons rendements, ce qui prouve la réalité de l'isomérisation $\underline{49} \rightleftharpoons \underline{53}$.

(*) La transformation de l'iodure d'ammonium quaternaire hydroxylé 55 en l'époxyde exo 56



exige aussi le passage par une conformation quasi-bateau (209).

Remarque. Lorsque les ions RS^- sont présents dans le milieu, on ne peut pas exclure, à priori, l'éventualité d'une ouverture de 57 par attaque de RS^- , intervenant concurremment avec celle de X^- :



Le disulfure 58 obtenu conduisant, après élimination de RSH, au sulfure 45.

2.5. - DISCUSSION.

2.5.1. - Compétition réduction-substitution.

=====

L'interprétation de la concurrence entre la réduction et la substitution (tableau 5) amène à considérer :

- L'équilibre $\underline{47} \rightleftharpoons \underline{49}$ (à ne pas dissocier de la possibilité simultanée des épimérisations $\underline{46} \rightleftharpoons \underline{47}$ et $\underline{49} \rightleftharpoons \underline{50}$).
- La facilité de formation des complexes ioniques $\underline{51}$ et $\underline{57}$.

L'équilibre $\underline{47} \rightleftharpoons \underline{49}$ s'établit plus rapidement lorsque R est peu électrodonneur (l'épimérisation en β de C=O est régie par l'effet électronique) ; on peut cependant prévoir que cet équilibre est d'autant plus favorable au produit thermodynamique $\underline{49}$ que R est plus volumineux.

Par ailleurs, indépendamment des conditions expérimentales (solvant, basicité, ...), qui sont identiques pour toutes les réactions, les intermédiaires $\underline{51}$ et $\underline{57}$ se formeront d'autant plus facilement que l'atome S de SR sera plus apte à participer au déplacement de X (relation avec le caractère électrodonneur de R), et que X sera un meilleur partant ($\text{Br} > \text{Cl}$). Dans les deux cas, les effets stériques interviennent peu puisque R reste "extérieur". Bien qu'elle nécessite le passage par une conformation de haute énergie proche de $\underline{54}$, l'obtention de l'intermédiaire $\underline{57}$ ne doit pas être beaucoup plus difficile que celle de $\underline{51}$, la déformation conduisant à la forme quasi-bateau $\underline{54}$ correspondant en fait à la disparition des interactions électrostatiques entre dipôles (C-X et C=O, C-X et C-SR) (177 à 179) et stérique (contrainte $A^{1,3}$ entre X et l'oxygène du carbonyle) (171) constatées dans l'halogéno-sulfure $\underline{49}$. En conséquence, l'influence des vitesses relatives de formation de $\underline{51}$ et $\underline{57}$ sur l'équilibre $\underline{47} \rightleftharpoons \underline{49}$ restera faible.

a. - Cas $\text{X}=\text{Br}$, $\text{R}=\text{t-C}_4\text{H}_9$ (ou $\text{i-C}_3\text{H}_7$).

Toutes les conditions sont remplies pour que, au départ du produit cinétique $\underline{47af}$ (ou $\underline{47ae}$), la formation de l'intermédiaire thiiranium $\underline{51af}$ (ou $\underline{51ae}$) soit beaucoup plus rapide que l'isomérisation en $\underline{49af}$ (ou $\underline{49ae}$) (bonne aptitude à participer du soufre ; Br bon partant ; équilibration $\underline{47} \rightleftharpoons \underline{49}$ relativement lente). On observe uniquement la réduction.

b.- Cas $X=Br$, $R=CH_3$ (ou C_2H_5).

L'équilibration 47ac (ou 47ad) $\rightleftharpoons$ 49ac (ou 49ad) se faisant plus rapidement, 47ac (ou 47ad) évolue à la fois vers 51ac (ou 51ad), dont la formation encore assez facile ($X=Br$), et vers 49ac (ou 49ad). Réduction et substitution se concurrencent.

c. - Cas $X=Cl$, $R=CH_3$ (ou C_2H_5).

La formation de 51bc (ou 51bd) étant maintenant moins favorisée ($X=Cl$, aptitude à participer de S peu renforcée), 47bc (ou 47bd) s'équilibre rapidement avec 49bc (ou 49bd) : les deux évolutions restent concurrentes, avec un avantage pour la substitution par rapport au cas précédent.

d. - Cas $X=Cl$, $R=t-C_4H_9$ (ou $i-C_3H_7$).

L'obtention de 51bf (ou 51be) n'est toujours pas favorisée ($X=Cl$) ; bien que s'établissant lentement, l'équilibre 47bf (ou 47be) $\rightleftharpoons$ 49bf (ou 49be) est presque entièrement déplacé vers la droite : la substitution devient l'unique évolution.

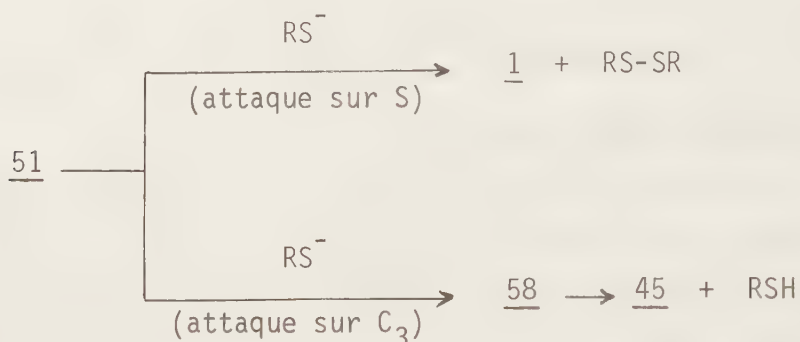
Remarque. Les complexes ioniques 51 et 57 évoluent différemment : le premier se prête à une attaque de X^- (ou de RS^-) au niveau du soufre, alors que le second est ouvert par attaque de X^- (ou de RS^-) sur le carbone C_4 . L'examen de modèles moléculaires permet d'expliquer cette différence de comportement :

- Cas de l'ion episulfonium 51 : l'approche de l'atome de soufre est stériquement facile, tandis que l'accès au carbone C_4 , par la face endo, est, pour des raisons stériques, très improbable (*) ; l'ouverture du petit cycle de 51 par attaque au niveau du carbone C_4 se ferait d'ailleurs en contradiction de la règle d'ouverture trans-diaxiale des cycles triangulaires (195 à 199). Notons que l'attaque sur le carbone C_3 , qui correspond pourtant à l'ouverture normale du cycle à 3 atomes (**), pourrait être

(*) L'ouverture des ions episulfonium est très sensible aux effets stériques (190,210).

(**) En dépit d'une certaine sensibilité aux effets stériques, cette attaque est possible : voir précédemment les additions de Br_2 et RSX sur l'énone 1, voir plus loin l'action de $NBS-H_2O$ sur 1 et l'ouverture nucléophile de l'exo-époxy-3,4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 (chapitre 3), ainsi que l'ouverture d'aziridinyl-cétones de même configuration (chapitre 4).

envisagée ici, en concurrence avec l'interaction au niveau du soufre, pour expliquer l'apparition du sulfure de substitution 45 :



Une telle hypothèse ne peut cependant pas être retenue puisque les réactions 2a + RS^- (RSH) et 2b + RS^- (RSH), qui font pourtant intervenir le même intermédiaire episulfonium 51, ne conduisent pas aux mêmes résultats. L'interaction au niveau du soufre est donc seule privilégiée, ce qui se comprend aisément si l'on considère qu'un nucléophile polarisable comme X^- , et surtout RS^- (211), attaque de préférence le centre électrophile le plus polarisable (212) (*).

- Cas de l'ion episulfonium 57 : l'accès au carbone C_4 est au contraire très facile (l'ouverture se fait alors en accord avec la règle d'ouverture trans-diaxiale), alors que l'attaque du site électrophile S (δ^+) est stériquement défavorisée.

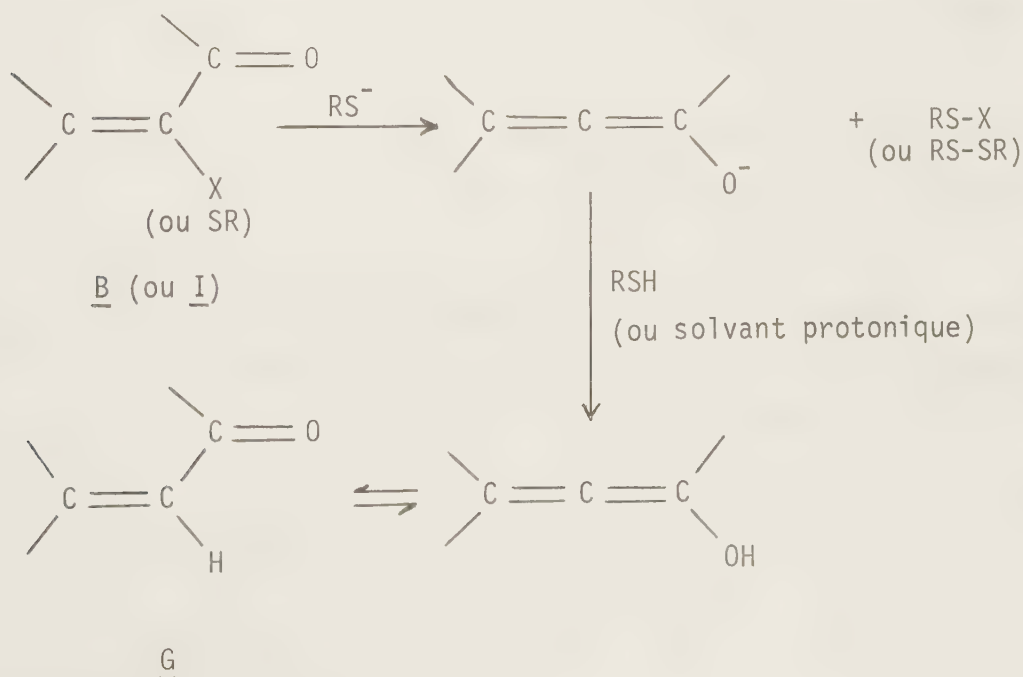
(*) Bien que la charge positive soit presque entièrement localisée sur le soufre (213), le site S (δ^+) d'un ion episulfonium reste plus polarisable que les atomes de carbone du petit cycle (187).

2.5.2. - Les principaux mécanismes déjà envisagés. Conclusion.

Les mécanismes que nous avons retenus pour interpréter, en plein accord avec nos résultats, les processus de réduction et de substitution dont nous venons de faire état, ont déjà été invoqués [voir respectivement (3,5) et (7,8)].

Des interprétations différentes sont toutefois signalées dans la Littérature, certaines n'étant d'ailleurs applicables qu'à des cas bien particuliers [(11) pour la réduction, (5,10,12) pour la substitution] ; aucune d'entre elles n'eut permis d'expliquer la totalité de nos observations, en particulier les résultats de la bromation des sulfures épimères 35 et 36. Parmi ces mécanismes que nous n'avons pas cru devoir retenir, signalons notamment :

- Ceux qui permettent d'expliquer réduction et substitution au départ d'un halogénure saturé (146,147,149,151,152), et qui pourraient être envisagés (4,9) à partir de l'halogéno-sulfure d'addition conjuguée (structure C), en ne tenant pas compte de la présence de l'atome de soufre voisin et de son aptitude à participer.
- Ceux qui supposent l'obtention directe de l'oléfine réduite de structure G au départ du substrat B (6,9) ou de l'oléfine de substitution I (7,8,10), l'intermédiaire étant dans les deux cas de type allénolate :



L'obtention d'une telle structure allénolique à partir des énones 2a, 2b ou 45 (modèle 59) apparaît très improbable, la formation d'intermédiaires aussi contraints que 59, mis toutefois en évidence en série bicyclo (3.2.1) octanique (214 à 216), nécessitant en effet des conditions beaucoup plus rigoureuses que celles des réactions décrites ici.

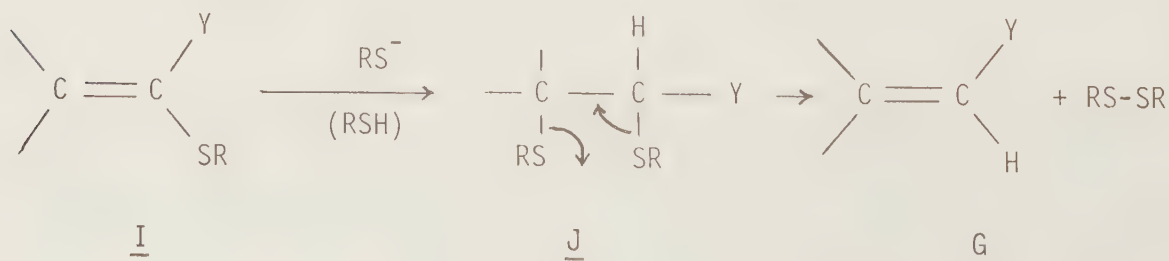


59

Remarque. L'action de RSNa-RSH sur les sulfures vinyliques 45 permet néanmoins d'accéder aux produits réduits, l'énone 1 apparaissant encore en premier lieu (139). Ces réactions sont cependant bien trop lentes pour qu'on puisse supposer que la réduction de 2a et 2b mette en jeu la réduction intermédiaire des sulfures 45 préalablement formés. Cette hypothèse serait en outre tout à fait incompatible avec la plupart de nos observations expérimentales, en particulier avec le fait que l'action d'un même nucléophile RS^- sur les énones 2a et 2b conduise à des résultats différents (voir tableau 5). La réduction des sulfures 45 ne doit d'ailleurs pas contribuer à l'apparition des produits réduits puisque :

- le sulfure 45 peut être le seul produit de la réaction, isolé d'un milieu contenant encore des nucléophiles sulfurés [cas des réactions 2b + $\text{i-C}_3\text{H}_7\text{S}^-$ ($\text{i-C}_3\text{H}_7\text{SH}$) et 2b + $\text{t-C}_4\text{H}_9\text{S}^-$ ($\text{t-C}_4\text{H}_9\text{SH}$)] ;
- les sulfures 45 sont stables en présence de thiol seul (milieu neutre où la réduction est pourtant seule observée).

Nous pensons que la réduction de ces sulfures vinyliques ferait plutôt intervenir, comme cela a récemment été envisagé (217), un processus monomoléculaire de cis-élimination (218), se développant à partir du disulfure d'addition conjuguée J :



La faible réactivité de l'oléfine I dans la réaction d'addition conjuguée (rôle désactivateur de SR, à opposer au rôle activateur de X) permettrait alors d'expliquer la lenteur de ces réactions de réduction.

2.6. - DETAILS EXPERIMENTAUX.

2.6.1. - Action des thiols et thiolates de sodium sur la bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2.

a. - Action des thiols seuls.

Mode opératoire. Une solution de 0,05 mole de l'énone 1 (6,1 g) et 0,15 mole de thiol dans 100 cm³ d'éthanol absolu est agitée pendant 5 jours à température ambiante. Le mélange est analysé par CPV après évaporation du thiol en excès et du solvant (voir tableau 1, page 40). Les sulfures exo 35 sont, selon le cas, purifiés par distillation, par recristallisation, ou au moyen de la CPV préparative.

Exo-méthylthio-4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 35c.

Produit huileux jaune.

Eb_{0,2} = 108-112°C.

IR (CCl₄) : 1728 (C=O), 1422 (CH₂ en α de C=O) (144).

RMN (CDCl₃) : voir tableau 3, page 42.

Exo-éthylthio-4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 35d.

Produit huileux jaune.

Eb_{0,2} = 110-115°C.

IR (CCl₄) : 1723 (C=O), 1418 (CH₂ en α de C=O).

RMN (CDCl₃) : voir tableau 3.

Exo-isopropylthio-4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 35e.

Composé huileux légèrement jaune.

Eb_{0,3} = 127-132°C.

Analyse (C₁₁H₁₈OS) :

Calc. %	C	66,66	H	9,09	O	8,09	S	16,16
Tr.		66,85		8,96		7,84		16,29

IR (CCl₄) : 1725 (C=O), 1417 (CH₂ en α de C=O).

RMN (CDCl₃) : voir tableau 3.

Exo-terbutylthio-4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 35f.

Solide blanc de bonne stabilité.

F = 53-55°C (éther de pétrole).

Eb_{0,1} = 118-122°C.

Analyse (C₁₂H₂₀OS) :

Calc. %	C	67,87	H	9,49	O	7,55	S	15,09
Tr.		67,40		9,18		8,39		15,16

IR (CCl₄) : 1729 (C=O), 1420 (CH₂ en α de C = O).

RMN (CDCl₃, CDCl₃ + Eu (FOD)₃) : voir tableau 3.

b. - Action des thiolates.

Mode opératoire. A une solution de 0,05 mole de l'énone 1 (6,1 g) dans 50 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute une solution, dans 50 cm³ du même solvant, de 0,05 mole de thiolate de sodium (préparé par réaction d'échange avec l'éthylate de sodium) et de 0,10 mole de thiol correspondant. Après 24 h d'agitation à température ambiante, élimination du solvant et du thiol en excès, le mélange est traité de façon habituelle, puis analysé par CPV (voir tableau 2, page 41). Les sulfures endo 36 sont purifiés par distillation, par recristallisation, ou au moyen de la CPV préparative.

Endo-méthylthio-4 bicyclo (3.2.1) octanone-4 36c.

Solide blanc.

F = 56-58°C.

Eb_{0,2} = 108-112°C.

Analyse (C₉H₁₄OS) :

Calc. %	C	63,48	H	8,29	O	9,39	S	18,83
Tr.		63,42		8,26		9,56		18,96

IR (CCl₄) : 1730 (C=O), 1425 (CH₂ en α de C=O).

RMN (CDCl₃) : voir tableau 3.

Endo-éthylthio-4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 36d.

Solide blanc.

F = 45-47°C (lavage à l'éther de pétrole).

Eb_{0,2} = 110-115°C.

Analyse (C₁₀H₁₆OS) :

Calc. %	C	65,17	H	8,75	O	8,68	S	17,40
Tr.		65,09		8,71		8,98		17,45

IR (CCl₄) : 1726 (C=O), 1420 (CH₂ en α de C = O).

RMN (CDCl₃) : voir tableau 3.

Endo-isopropylthio-4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 36e.

Solide blanc de bonne stabilité.

F = 52-54°C (lavage à l'éther de pétrole).

E_b_{0,3} = 127-132°C.

Analyse (C₁₁H₁₈OS) :

Calc. %	C	66,66	H	9,09	O	8,09	S	16,16
Tr.		66,85		8,99		8,47		15,75

IR (CCl₄) : 1727 (C=O), 1418 (CH₂ en α de C = O).

RMN (CDCl₃) : voir tableau 3.

Endo-terbutylthio-4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 36f.

Solide blanc de bonne stabilité.

F = 94-95°C (méthanol).

E_b_{0,1} = 118-122°C.

Analyse (C₁₂H₂₀OS) :

Calc. %	C	67,87	H	9,49	O	7,55	S	15,09
Tr.		67,89		9,51		7,82		14,89

IR (CCl₄) : 1732 (C=O), 1426 (CH₂ en α de C = O).

RMN (CDCl₃, CDCl₃ + Eu (FOD)₃) : voir tableau 3.

Le sulfure α-didéutérié 36f-d₂ [spectre de masse : m/e 214 (M⁺)] est obtenu, à partir de 35f ou de 36f, après deux opérations d'échange isotopique successives (NaOD + D₂O, milieu étheré dépourvu de H₂O).

2.6.2. - Action des thiols et thiolates de sodium sur les halogéno-3 bicyclo (3.2.1) octène-2 ones-2.

a. - Action des thiols seuls.

Mode opératoire. A une solution de 0,05 mole d'énone halogénée 2a ou 2b dans 100 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 0,15 mole de thiol. Ce mélange est agité à température ambiante pendant 2 et 5 jours respectivement. Après concentration, le mélange est traité de façon habituelle, puis distillé. La composition des mélanges obtenus est déterminée par CPV analytique (voir tableau 4, page 48). Les résultats sont inchangés si l'on opère en présence d'un inhibiteur radicalaire : hydroquinone ou cuivre (154).

Exo-diméthylthio-2,4 bicyclo (3.2.1) octène-2 42.

Liquide jaune (séparé par CPV préparative).

Analyse ($C_{10}H_{16}S_2$) :

Calc. %	C	60,00	H	8,00	S	32,00
---------	---	-------	---	------	---	-------

Tr.		60,71		7,91		31,41
-----	--	-------	--	------	--	-------

IR (CCl_4) : 1612 (C=C).

RMN (CCl_4) : H_3 : d élargi 4,77 [$J(H_3-H_4) = 4,0$] ;

H_4 : dd 3,07 [$J(H_4-H_3) = 4,0$; $J(H_4-H_5) = 2,1$].

b. - Action des thiolates.

Mode opératoire. Il est identique à celui décrit dans le cas de l'énone 1 (voir page 69). Les mélanges obtenus sont analysés par CPV (voir tableau 5, page 50). Les sulfures vinyliques 45 sont séparés par CPV préparative ; on peut aussi les obtenir à partir de l'exo-époxy-3,4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 60 (voir chapitre 3).

Méthylthio-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 45c.

Solide jaune (consistance grasse).

F = 52-53°C.

$Eb_{0,3} = 117-119^\circ C$.

Analyse ($C_9H_{12}OS$) :

Calc. %	C	64,25	H	7,19	O	9,51	S	19,05
---------	---	-------	---	------	---	------	---	-------

Tr.		64,16		7,24		9,63		18,94
-----	--	-------	--	------	--	------	--	-------

IR (CCl_4) : 1692 (C=O), 1581 (C=C).

RMN ($CDCl_3$) : voir tableau 6, page 52.

Ethylthio-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 45d.

Liquide jaune qui cristallise au froid.

F = 42-45°C.

$Eb_{0,3} = 121-124^\circ C$.

Analyse ($C_{10}H_{14}OS$) :

Calc. %	C	65,93	H	7,69	O	8,79	S	17,59
---------	---	-------	---	------	---	------	---	-------

Tr.		65,81		7,73		8,92		17,54
-----	--	-------	--	------	--	------	--	-------

IR (CCl_4) : 1685 (C=O), 1578 (C=C).

RMN ($CDCl_3$) : voir tableau 6.

Isopropylthio-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 45e.

Liquide jaune qui cristallise au froid.

F = 44-46°C.

E_b_{0,2} = 128-130°C.

Analyse (C₁₁H₁₆OS) :

Calc. %	C	67,32	H	8,17	O	8,17	S	16,34
Tr.		67,23		8,30		8,11		16,33

IR (CCl₄) : 1686 (C=O), 1580 (C=C).

RMN (CDCl₃) : voir tableau 6.

Terbutylthio-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 45f.

Solide jaune pâle.

F = 57-58°C.

E_b_{0,2} = 132-135°C.

Analyse (C₁₂H₁₈OS) :

Calc. %	C	68,57	H	8,57	O	7,62	S	15,24
Tr.		68,41		8,82		7,77		14,99

IR (CCl₄) : 1688 (C=O), 1578 (C=C).

RMN (CDCl₃) : voir tableau 6.

c. - Diverses réactions pour l'étude du mécanisme.

- Obtention du sulfure chloré 46bf

Mode opératoire. On introduit 1 g de CaCO₃ et 1 g de MgSO₄ deshydraté dans une solution de 0,025 mole (3,9 g) du substrat 2b dans 25 cm³ d'éther (ou de benzène) anhydre. Puis on ajoute lentement à cette suspension, agitée et refroidie à 0°C, une solution de 0,025 mole (2,25 g) de t-C₄H₉ SH dans 25 cm³ du même solvant. On continue l'agitation pendant 12 h, en maintenant la température à une valeur inférieure à 5°C. Après filtration, l'évaporation du solvant (sous vide, sans chauffer) permet d'isoler le chloro-sulfure 46bf qui cristallise au froid.

Exo-chloro-3 exo-terbutylthio-4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 46bf.

Solide blanc (de bonne stabilité).

F = 144-145°C (décomposition) (pentane).

Analyse (C₁₂H₁₉OSCl) :

Calc. %	C	58,42	H	7,71	O	6,49	S	12,98	Cl	14,40
Tr.		58,42		7,75		6,66		12,69		14,68

IR (CCl_4) (*) : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1740$ [pour 35f : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1722$, ce qui donne $\Delta\nu(\text{C}=\text{O}) = 18$].

RMN (CDCl_3) : H_{3a} : d 4,92 [$J(\text{H}_{3a}-\text{H}_{4e}) = 7,0$] ;

H_{4e} : ddd 3,40 [$J(\text{H}_{4e}-\text{H}_{3a}) = 7,0$; $J(\text{H}_{4e}-\text{H}_5) = 3,6$; $J(\text{H}_{4e}-\text{H}_{8\text{anti}}) = 2,4$].

- Action de CH_3SX sur l'énone 1.

Préparation des réactifs. Les chlorure et bromure de méthanesulfényle ont été préparés par action des halogènes sur le disulfure de méthyle en milieu chloroformique (191). La solution du réactif est utilisée directement.

Mode opératoire. A un mélange agité et refroidi à -20°C de 0,025 mole de l'énone 1 (3,0 g), 0,5 g de CaCO_3 et 20 cm^3 de chloroforme, on ajoute lentement 0,025 mole d'halogénure de méthanesulfényle en solution chloroformique ; pendant l'addition, un refroidissement énergique permet d'éviter toute élévation de température. On poursuit ensuite l'agitation à basse température pendant encore 30 mn, puis le mélange est filtré, et le solvant évaporé (sous vide, sans chauffer). Le mélange organique obtenu se décompose très rapidement à température ambiante, -il "fume à l'air" et prend une coloration brune orangée-, en redonnant RSX , le substrat 1, et une petite quantité de l'énone halogénée 2a ou 2b (analyse par RMN).

- Bromation par le NBS des sulfures 35 ou 36.

Mode opératoire. Le NBS utilisé est préalablement recristallisé dans l'eau et séché sur P_2O_5 . Un mélange de 0,005 mole de sulfure 35 ou 36, 0,005 mole de NBS (0,9 g), quelques cristaux de peroxyde de benzoyle, et 20 cm^3 de CCl_4 est agité et porté à reflux sous courant d'azote pendant 1 h. Après refroidissement et filtration, on évapore le solvant et traite de façon habituelle. On obtient principalement l'énone 1 (au départ de 35), et le sulfure vinylique 45 (à partir de 36) (analyse par CPV).

- Action de HSNa sur les énonés 2a ou 2b.

Mode opératoire. On ajoute 0,025 mole de HSNa , H_2O finement broyé (1,9 g) à une solution de 0,025 mole de substrat 2a ou 2b dans 20 cm^3 de méthanol ; ce mélange est porté à reflux pendant 1 h, puis laissé au repos, à température ambiante, durant 48 h. Après centrifugation, concentration et traitement habituel, on obtient un mélange organique complexe contenant une forte proportion de l'énone 1 ($\sim 60\%$ au départ de 2a, $\sim 30\%$ à partir de 2b) (CPV).

(*) Appareil Perkin-Elmer, modèle 180.

C H A P I T R E III

ACTION DE NUCLEOPHILES OXYGENES

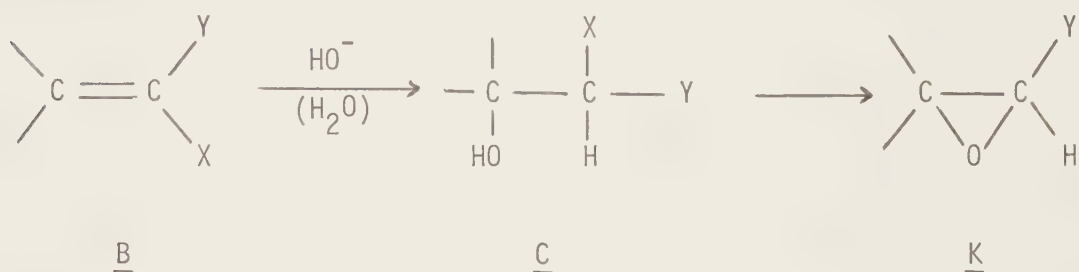
SUR LES BROMO-3 ET CHLORO-3 BICYCLO (3,2,1) OCTENE-3 ONES-2 :

HYDROXYDES ET HYDROPEROXYDES ALCALINS.

3.1. - GENERALITES.

Action des ions hydroxyles.

En dépit de leur pouvoir nucléophile peu marqué, les ions HO^- sont néanmoins susceptibles de réagir par addition conjuguée avec les substrats du type B :



l'halohydrine C pouvant, dans le milieu basique, donner naissance à l'oxiranne de structure K.

Une telle évolution est effectivement observée dans le cas de substrats bromés (22), les substrats chlorés se montrant par contre peu réactifs (16) (*).

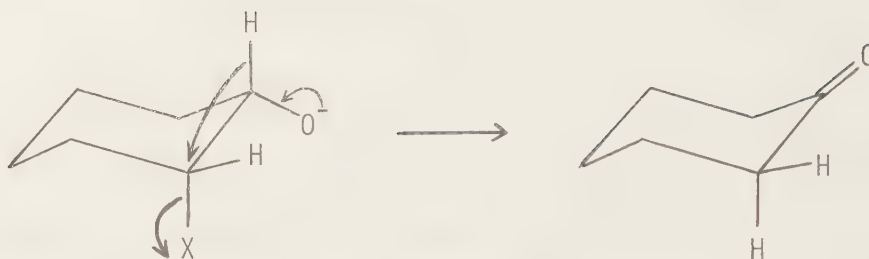
La formation de l'époxyde K met en jeu la participation du groupe voisin OH au déplacement de l'atome d'halogène (220) ; d'autres processus, tels que assistance ou régression de cycle peuvent toutefois intervenir concurremment, en milieu basique, au départ d'halohydrines (221,222).

Participation :



(*) L'addition-1,4 de HO^- est cependant mise en évidence, à côté des additions-1, et 1,8, dans le cas particulier de l' α -chloro-tropolone (219).

Assistance (201) :



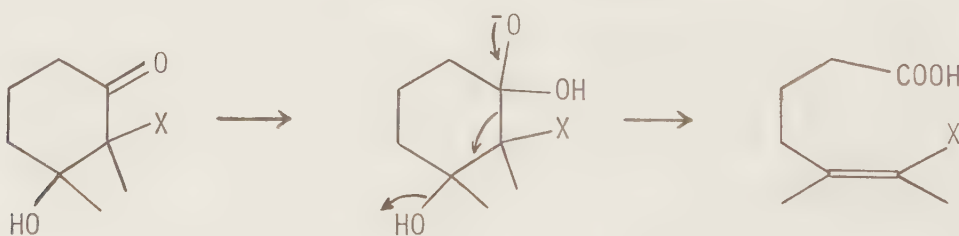
Régression de cycle :



Remarquons aussi qu'une halohydrine obtenue à partir d'un substrat cétonique peut donner lieu, en présence de HO^- , à d'autres réactions comme :

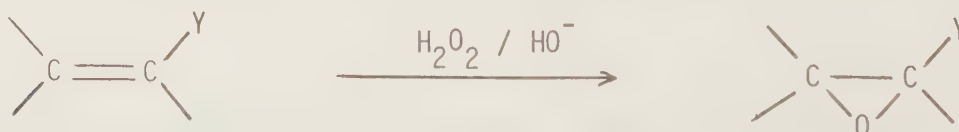
- le réarrangement de FAVORSKII (223 à 227),
- la substitution de l'halogène (223 à 225, 228),
- ou la fragmentation de GROB (229).

Fragmentation de GROB :



Action des ions hydroperoxydes.

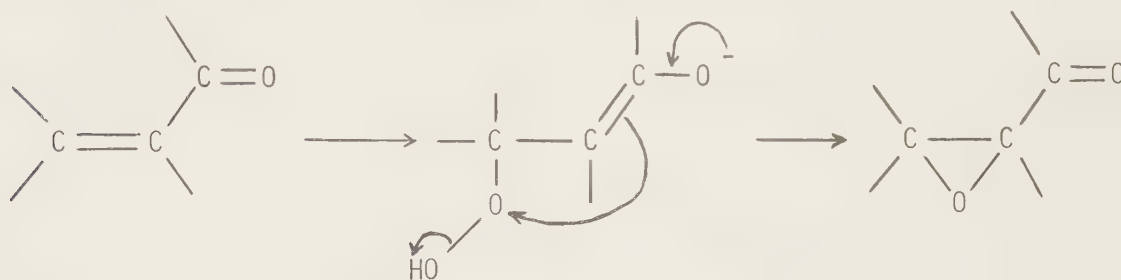
L'action de l'eau oxygénée en milieu alcalin sur les oléfines activées constitue un bon moyen d'accès aux époxydes substitués :



Cette méthode, attribuée à WEITZ et SCHEFFER (230), a été en effet très souvent appliquée avec succès à l'époxydation d' α,β -énones [voir notamment (231 à 238)]

d'esters et de nitriles α,β -éthyléniques (238 à 241) (*), d'oléfines α -nitrées (242) et de sulfones α,β -insaturées (243). L'emploi d'un catalyseur, -tungstate de sodium Na_2WO_4 (244), ou phosphate trisodique (240)-, peut permettre de bons résultats lorsque le substrat se montre peu réactif.

Le mécanisme de cette réaction est maintenant bien établi (232,245) : l'addition conjuguée du nucléophile peroxygéné HOO^- conduit à un peroxyde intermédiaire qui, à la faveur d'un glissement électronique anchimérique (246), évolue vers l'oxiranne (**). Dans le cas d'un substrat carbonylé, par exemple, la réaction conduit généralement à l'époxyde le moins encombré ; elle est stéréosélective, mais non stéréospécifique (232,245,247) :



Deux variantes de la méthode précédente, qui mettent en jeu un mécanisme semblable, en diffèrent par le choix de l'agent époxydant :

- utilisation d'un peroxyde ROOH (le plus souvent peroxyde de *ter*butyle), en présence d'une base (triton B ou LiOH) (237,238,248) ;
- ou du peroxyde de benzoyle, en présence de méthylate de sodium (236).

Remarque 1. Ce ne sont pas là les seules méthodes d'époxydation des oléfines activées ; on peut en effet faire appel à des réactions moins générales, mais stéréospécifiques :

- action de peracides variés : acides peracétique (233), perbenzoïque (233), perphtalique (249), persuccinique (250), trifluoroperacétique (251), *m*-chloroperbenzoïque (252,253) ou *p*-nitroperbenzoïque (254) ;

(*) Dans le cas des nitriles, l'hydrolyse en amide du groupe CN accompagne la formation de l'époxyde.

(**) L'intermédiaire peut, dans certains cas (238), se stabiliser par capture d'un proton.

- action de l'hypochlorite de sodium (255) ;
- hydroxybromation, -avec le N-bromosuccinimide en présence d'eau (256,257), ou par action directe de Br_2 suivie d'hydrolyse partielle (258)-, avec formation intermédiaire d'une bromhydrine.

Remarque 2. L'oxydation directe d'une énone par un peracide s'accompagne très souvent de la réaction de BAEYER-VILLIGER (obtention d'esters d'énol et d'époxy-esters) (259,260). En général, l'époxydation des énone par $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HO}^-$ donne uniquement l'époxy-cétone, sans trace de produits de BAEYER-VILLIGER ; cependant, dans certains cas, cette oxydation secondaire peut intervenir (246,261), ainsi que diverses réactions de coupure (237,262).

Au départ des oléfines activées α -halogénées B, l'action de $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HO}^-$ devrait permettre d'obtenir les α -halogéno-époxydes de structure L :



la seule tentative connue de nous est toutefois restée infructueuse (24).

Des époxydes du type L sont cependant connus (esters ou nitriles glycidiques α -halogénés) ; ils ont été préparés :

- par condensation entre un aldéhyde et un ester (ou nitrile) α,α -dihalogéné (première réaction de DARZENS) (263,264) ;
 - à partir des esters β -hydroxylés α,α -dihalogénés (deuxième réaction de DARZENS) (265) ;
 - ou par oxydation directe de l'halogénure vinylique à l'aide d'un peracide (réaction de PRILESHAJEW) (266) ;
- et sont en général peu stables (263,267,268).

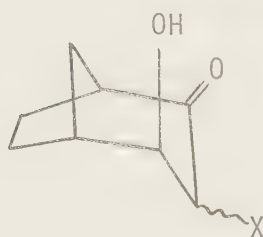
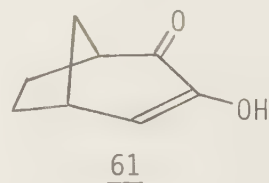
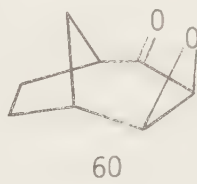
L'action des ions HO^- et HOO^- sur les énone halogénées 2a et 2b éta donc à envisager.

Les pages qui suivent traitent de ce problème, et, à la lumière des nombreux travaux concernant la réactivité des époxy-cétone (23,269), étudient quelques réactions intéressantes des nouvelles céton oxiranniques que nous avons obtenues (44,50).

3.2. - RESULTATS EXPERIMENTAUX. INTERPRETATIONS.

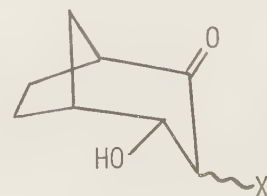
3.2.1. - Action des hydroxydes alcalins : cyclodeshydrohalogénations d'halohydrines.

Traitées par un équivalent d'hydroxyde alcalin, les énones 2a et 2b conduisent à l'exo-époxy-3,4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 60 (83). Le rendement est très bon au départ de 2a ; à partir de 2b, il est plus modeste, et on obtient, entre autres produits accessoires, non identifiés, une faible proportion d' α -dicétone énolisée 61.



62 : X axial

63 : X équatorial



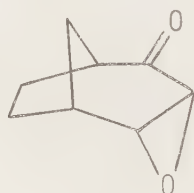
64 : X axial

65 : X équatorial

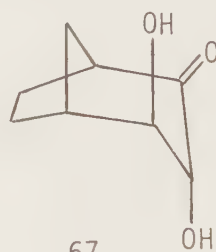
Cette réaction met préalablement en jeu l'addition stéréosélective de HO^- sur le substrat ; les intermédiaires cinétiques 62 et 63 (OH exo) ainsi obtenus, mais non isolés, peuvent s'équilibrer dans le milieu basique, de la même façon que les halogéno-sulfures de même structure entre eux d'une part (épimérisation en α de $\text{C}=\text{O}$), et, d'autre part, avec les épimères thermodynamiques correspondants 64 et 65 (OH endo) également non isolés (épimérisation en β de $\text{C}=\text{O}$).

On doit donc s'attendre à ce que ces équilibres se déplacent vers celui (ou ceux) des intermédiaires qui pourra évoluer :

- Dans le cas où l'halogène possède une bonne aptitude à partir ($X=Br$), l'halohydrine 62, dont la structure anti est très favorable à la participation de OH, conduira très rapidement à l'époxy-cétone exo 60.
- Lorsque le départ de l'halogène est plus difficile ($X=Cl$), la formation de l'époxyde 60 devient plus lente, laissant la possibilité de se développer à un processus concurrent : l'halohydrine 65 peut, en adoptant une conformation quasi-bateau (195,208,209), évoluer vers l'époxy-cétone endo 66.



66



67

Cette dernière, dans le milieu basique, doit se réarranger rapidement (23,270) en la dicétone 61 ; l'hypothèse d'une telle isomérisation est très vraisemblable si l'on considère la grande facilité d'accès du nucléophile HO^- au carbone C_4 de l'époxyde 66 : obtention du glycol cétonique 67 (ouverture normale du petit cycle), et dehydration de celui-ci.

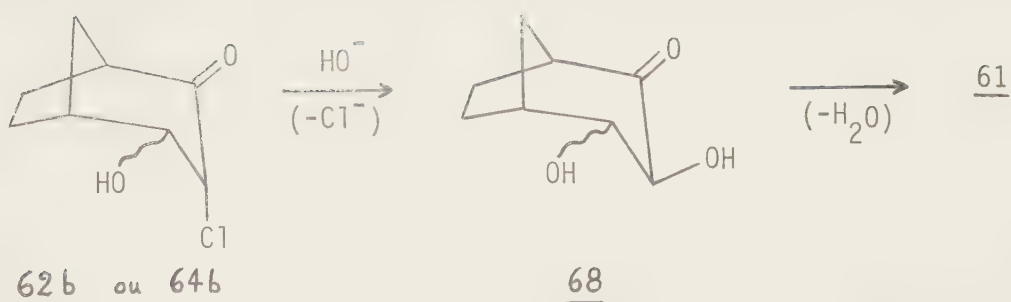
Deux hypothèses différentes peuvent aussi, à priori, être formulées pour interpréter la formation de 61 :

- isomérisation en milieu basique de l'époxy-cétone exo 60 :



- substitution, par un processus de type SN_2 , de l'halogène d'une chlorhydrine à chlore axial (*) :

(*) Le déplacement nucléophile de type SN_2 d'un halogène équatorial est impossible (gêne stérique du pont C_6-C_7).



La première ne peut pas être retenue puisque l'époxy-cétone 60 est parfaitement stable en milieu alcalin, même fortement concentré (voir plus loin : étude de la réactivité de l'époxy-cétone 60).

La seconde reste acceptable, en dépit de la difficulté qu'éprouve le système à prendre une géométrie favorable à un déplacement de type $\text{S}_{\text{N}}2$ (*) ; nous lui préférons cependant la première interprétation avancée, -isomérisation de l'époxy-cétone 66-, dont le processus rappelle beaucoup celui envisagé pour expliquer la formation des sulfures vinyliques 45 (chapitre 2), et des aziridinyl-cétones endo (chapitre 4).

La dicétone 61 peut également être obtenue par action, en présence d'eau, du N-bromo-succinimide (256,257,272) ou du N-bromo-acétamide (273) sur l'énone 1 ; elle naît alors de la deshydrohalogénéation de la bromhydrine diaxiale 69 résultant de l'ouverture normale de l'intermédiaire bromonium 70.



Cette dicétone existe principalement sous forme énolone ainsi qu'en témoignent ses propriétés spectrales ; à la différence d'une autre α -dicétone du système bicyclo (3.2.1) octanique, la cédrane-dione-9,10 (69), elle ne présente pas la particularité d'être isolable à la fois sous forme énolisée et sous forme cétonique.

(*) Cette difficulté pour atteindre une géométrie correcte permettant un déplacement $\text{S}_{\text{N}}2$ en α de $\text{C}=\text{O}$ a déjà été signalée en série cyclohexanique (271) ; elle est aggravée ici par suite de la manifestation de l'effet réflexe, qui exige que l'attaque de HO^- soit encore plus "pénétrante".

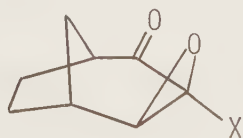
Remarque 1. Les réactions secondaires qui peuvent se développer à partir d'halohydrines (voir paragraphe 3.1.- Généralités), sont susceptibles d'intervenir ici pour justifier la présence, en très faibles proportions, des produits non identifiés qui accompagnent la formation, au départ de 2b, de l'époxyde 60 et de la dicétone 61.

Remarque 2. L'action de $:CCl_2$ sur les éthers d'énol du norcamphre permet d'obtenir l'énone 2b (voir chapitre 1). L'utilisation d'une méthode de génération du carbène mettant en jeu un milieu alcalin (*) doit alors permettre d'isoler directement l'époxy-cétone 60, formée in situ au détriment de l'énone halogénée. Effectivement, la classique méthode de DOERING et HOFFMAN (103) ($CHBr_3$, $tBuOK$, pentane), appliquée aux éthers d'énol méthylique 10b ou éthylique 10c du norcamphre, conduit, si l'on a soin de laisser le mélange, après hydrolyse finale, sous forte agitation à température ambiante, à isoler 60 avec un rendement moyen de 40 à 50 % (47).

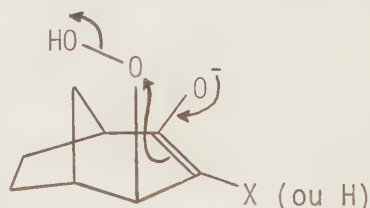
3.2.2. - Epoxydation par l'eau oxygénée en milieu alcalin.

=====

Soumises à l'action de H_2O_2 en présence de soude, les énones 1, 2a et 2b conduisent uniquement, avec de très bons rendements, aux époxy-cétones exo correspondantes 60, 71a et 71b.



71

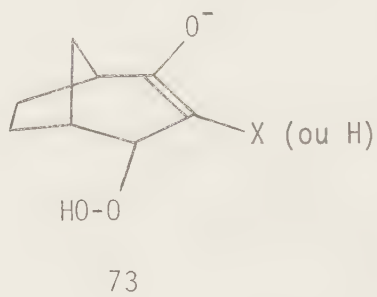


72

La stéréosélectivité de cette réaction a déjà été soulignée lors de l'époxydation de 1 (83), et de cétones éthyléniques voisines de la série bicyclo (3.1.1) heptanique (274,275).

(*) A cause de la sensibilité à l'eau des éthers d'énol, l'utilisation de la méthode de MAKOSZA (107), qui fait intervenir un milieu aqueux, est déconseillée.

Remarquons simplement que le processus anchimérique (246), dont fait l'objet l'intermédiaire d'addition stéréosélective 72, doit être très rapide, puisqu'il prévaut sur le processus d'épimérisation susceptible de se développer au départ de cet intermédiaire, et qui conduirait, via l'énolate thermodynamique 73, à l'époxy-cétone endo 66, ou à la dicétone 61 (*).



Aucune réaction secondaire (oxydation de BAEYER-VILLIGER, réactions de coupure,...) n'accompagne la formation des époxydes.

Les époxy-cétones 71a et 71b sont, comme l'époxy-cétone 60, stables dans le milieu basique qui les voit naître, ainsi qu'à l'état pur, ce qui est remarquable, compte tenu de la fragilité des α -halogéno-époxydes substitués par un groupement électroattracteur (263,267,268).

(*) Cette double évolution de l'intermédiaire cinétique a déjà été constatée (235,276) ; dans ce cas, l'époxydation n'est donc plus stéréosélective.

3.3. - DETERMINATION STRUCTURALE.

La configuration exo de l'époxy-cétone 60 peut être déduite du sens prévisible d'attaque du nucléophile HOO^- sur l'énone 1 (83).

Nous avons cependant tenu à préciser de façon plus rigoureuse cette structure, et en même temps celle des époxy-cétones 71a et 71b :

- d'une part, en analysant les enregistrements RMN de ces époxydes,
- d'autre part, en étudiant l'ouverture nucléophile du cycle oxirannique de 60.

3.3.1. - Etude RMN des époxy-cétones.

=====

Les différents paramètres spectraux des époxydes 60, 71a et 71b sont réunis dans le tableau 7. La réalisation d'expériences de découplage de spin, et l'emploi des effets ASIS (277) et LIS (155) ont permis d'obtenir une bonne analyse des spectres.

Le signal caractéristique du proton $\text{H}_{8\text{syn}}$ (56), -double triplet-, apparaît, dans les trois cas, à champ relativement élevé ; un examen plus précis de la multiplicité de ce signal révèle la présence d'une structure fine ($J \sim 0,7$) imputable, comme l'indique le découplage de spin, au couplage en "W plan" $^4J(\text{H}_{8\text{anti}}-\text{H}_4)$, ce qui confirme de façon rigoureuse la configuration exo des trois époxy-cétones. L'important glissement vers les champs forts de ce signal est dû au fait que le proton $\text{H}_{8\text{anti}}$, qui se trouve au-dessus du plan époxydique, subit l'effet blindant (69,278,279) du courant de cycle (le blindage peut être évalué, dans CDCl_3 , à 0,25-0,30 ppm, par rapport à la bicyclo (3.2.1) octanone-2). Cet effet diamagnétique n'est toutefois pas observé pour le proton $\text{H}_{8\text{syn}}$, qui, bien que situé parfaitement au-dessus du plan du petit cycle, subit en outre l'influence paramagnétique compensatrice de l'atome d'oxygène voisin (279).

L'effet de solvant important du benzène est surtout intéressant, qualitativement, pour étudier les époxy-cétones 71a et 71b ; il permet en particulier :

Tableau 7

Caractéristiques RMN des époxy-cétones exo.

Epoxy-cétones		60			71a		71b
Solvants		CDCl ₃	C ₆ H ₆	CDCl ₃ + Eu(FOD) ₃ (*)	CDCl ₃	C ₆ H ₆	CDCl ₃
H ₁	: δ	m 2,48 à 3,0	m 2,15 à 2,60	m 3,69	m 2,60 à 3,0	m 2,54	m 2,60 à 3,0
H ₂	: δ			m 3,34			
H ₃	: δ			dd 4,60 3,6 1,5 ~ 0			
H ₄	J(H ₃ -H ₄)	ddd 3,02 3,6 1,5 < 0,5	m 2,84	dt 4,25 3,6 3,6 0,7	-	-	-
	J(H ₃ -H ₁)						
	J(H ₃ -H ₅)						
H _{8anti}	J(H ₄ -H ₃)	dt 3,36 3,6 3,6 0,75		dtd 1,73 12,0 4,6 4,6 0,7	dd 3,72 3,5 0,75	dd 3,32 3,6 0,7	dd 3,21 3,6 0,7
	J(H ₄ -H ₅)						
	J(H ₄ -H _{8anti})						
H _{8syn}	J(H _{8anti} -H _{8syn})	dtd 1,28 11,8 4,6 4,6 0,75	dtd 0,88 12,2 4,5 4,5 0,7	dtd 1,91 12,0 4,6 4,6 0,7	dtd 1,43 12,0 4,5 4,5 0,75	dtd 0,87 12,1 4,9 4,2 0,7	dtd 0,79 12,0 4,6 4,2 0,7
	J(H _{8anti} -H ₁)						
	J(H _{8syn} -H ₅)						
2 H ₆ 2 H ₇	J(H _{8syn} -H _{8anti})	m 1,50 à 2,30	m 0,95 à 1,80	d 3,06 12,0 < 0,5 < 0,5	m 1,50 à 2,50	d 1,68 12,1 < 0,5 < 0,5	d 1,66 12,0 < 0,5 < 0,5
	J(H _{8syn} -H ₁)						
	J(H _{8syn} -H ₅)						
				m 1,90 à 2,70		m 1,0 à 1,90	m 1,0 à 1,90

(*) Rapport molaire Eu(FOD)₃/60 = 0,108.

- une nette séparation des signaux correspondant aux protons de pont H_1 et H_5 ;
- une observation aisée du doublet imputable au proton H_{8syn} (*).

Dans le cas des époxy-cétones, l'effet de solvant sur le déplacement chimique du proton époxydique situé en β du carbonyle est généralement positif :

$$\Delta \frac{C_6H_6}{CDCl_3} = \delta_{CDCl_3} - \delta_{C_6H_6} > 0$$

mais son intensité est très variable puisqu'elle dépend fortement des influences stériques et électroniques dues à la présence de groupes fonctionnels additionnels (280). Au niveau du proton H_4 de 71a et 71b, l'effet assez important constaté est effectivement positif (**):

$$\Delta \frac{C_6H_6}{CDCl_3} = 0,40 \text{ et } 0,34 \text{ ppm, respectivement.}$$

L'étude de l'époxy-cétone 60 rend nécessaire l'emploi de $Eu(FOD)_3$; on constate alors que les protons les plus touchés par l'influence paramagnétique du complexe inducteur sont H_1 , H_3 et H_{8syn} . En vertu des critères géométriques tirés de l'équation de Mc CONNELL (163) qui régit l'interaction de pseudo-contact, cette observation permet de confirmer (253) que l'euporium se coordonne à l'oxygène du carbonyle, préférentiellement dans l'espace contenant l'oxygène époxydique.

(*) Le proton H_{8syn} n'est pratiquement pas couplé avec H_1 et H_5 (l'angle dièdre est voisin, dans les deux cas, de 90°) ; cependant l'existence des couplages $^4J(H_{8syn}-H_{6syn})$ et $^4J(H_{8syn}-H_{7syn})$ à stéréochimie en "W plan" (161) est responsable de l'élargissement du doublet observé.

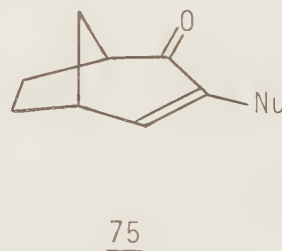
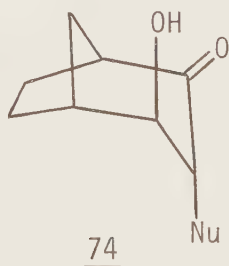
(**) Pour aller plus loin dans l'étude de cet effet de solvant, et notamment pour obtenir des renseignements d'ordre stéréochimique, il y aurait lieu de considérer l'effet ASIS corrigé (281).

L'analyse du spectre de 60 conduit à faire une autre constatation intéressante : des deux couplages 4J théoriquement observables dans le cas de H_3 , un seul est mis en évidence, $^4J(H_3-H_1)$, qui s'établit "à travers" le carbonyle. Ce couplage, qui ne relève pas d'une stéréochimie en "W plan" pure, -l'angle des deux liaisons C-H est voisin de 80° -, doit certainement son existence à la double contribution des électrons σ et π (203).

La valeur de la constante de couplage entre les protons époxydiques H_3 et H_4 de 60 est tout à fait comparable à d'autres valeurs trouvées dans le cas d'époxy-cétone cyclohexaniques (274,282).

3.3.2. - Etude de la réactivité de l'époxy-cétone non halogénée.

Etant donné la préférence stéréoélectronique marquée qu'ont les époxydes cyclohexaniques à se prêter à une ouverture diaxiale (195,196 à 198) (*), on doit s'attendre à ce que l'action d'un réactif nucléophile sur l'époxy-cétone exo 60 conduise à une cétone α -substituée β -hydroxylée diaxiale 74, ou à l'énone 75 qui en résulte par perte de H_2O .



L'examen de modèles montre que l'attaque mise en jeu, -attaque endo sur C_3 -, est très sensible aux effets stériques ; on peut donc prévoir que l'ouverture du cycle oxirannique, par un mécanisme " SN_2 véritable" (modèle de PARKER et ISAACS) (197), sera d'autant plus facile que le nucléophile sera, d'une part, moins volumineux, ou (et) d'autre part, plus polarisable (211,212,284) (**).

L'expérience vérifie ces prévisions puisque :

(*) Il a été vérifié, dans le cas d'ouverture par H^- (83,133,283), que les époxydes bicyclo (3.2.1) octaniques ont le même comportement.

(**) Contrairement à ce que l'on observe dans le cas des ions episulfonium, les atomes de carbone sont ici les seuls centres polarisables du petit cycle.

- L'action, en milieu acide, de nucléophiles faibles, mais polarisables, comme Br^- et Cl^- , permet d'isoler, avec de bons rendements, les énones 2a et 2b, nées de la deshydratation spontanée des halohydrines intermédiaires (284,285).
- En milieu alcalin, l'action des ions thiolates RS^- (nucléophiles assez encombrés, mais très polarisables) donne, de la même façon, les sulfures vinyliques 45, les hydroxy-sulfures intermédiaires n'étant jamais isolés (147, 286,287).

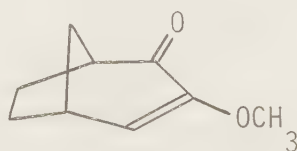


45

Rappel :

R :	CH_3	C_2H_5	iC_3H_7	tC_4H_9	C_6H_5
Nomenclature :	<u>c</u>	<u>d</u>	<u>e</u>	<u>f</u>	<u>g</u>

- L'action prolongée, à chaud, du méthylate de sodium (nucléophile dur) conduit, avec un mauvais rendement, à l'éther vinylique 76 (286,288,289), seul composé identifié d'un mélange d'aspect goudronneux, pouvant contenir, entre autres, des produits de réarrangement de l'époxy-cétone (289), et des produits de polymérisation de l'éther 76 (21).



76

Cet éther 76 est également obtenu, en faible proportion, à côté de nombreux autres composés, lorsqu'on soumet l'énone 2a à l'action du méthylate de sodium (49).

- Les hydroxydes alcalins (nucléophiles faibles et très durs) ne réagissent pas sur l'époxy-cétone 60, même à forte concentration.
- La morpholine (nucléophile peu polarisable et volumineux) est également sans action, même à chaud (286), sur l'époxyde 60.

3.4. - ETUDE DE LA REDUCTION DES EPOXY-CETONES.

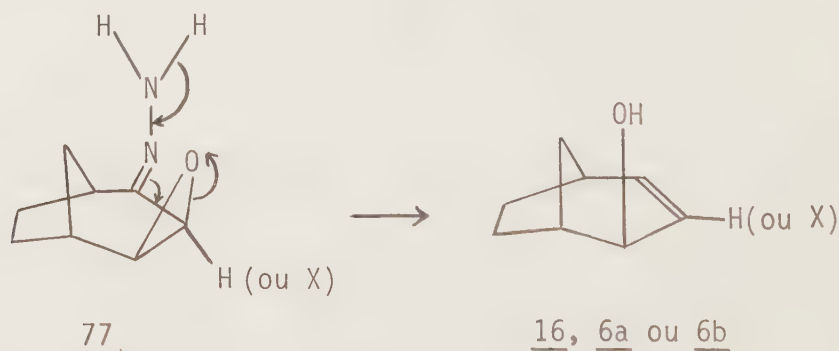
3.4.1. - Réduction par l'hydrate d'hydrazine.

=====

La réduction-élimination de KISHNER (290), appliquée à des époxy-cétones, conduit à des alcools allyliques (23). Cette réaction a donné lieu à de nombreuses applications, notamment en séries stéroïde (282,291) et monoterpénique (274,275).

Une étude récente (246) a montré que l'action de l'hydrazine sur les époxy-cétones permet en fait d'observer deux évolutions parfois concurrentes, l'une conduisant à un alcool allylique (processus frangomérique), l'autre à un pyrazole (processus anchimérique). Au départ d'une époxy-cétone dont le carbonyle et le cycle époxydique sont en position transoïde, on doit s'attendre à obtenir l'alcool allylique seul (246,274).

De fait, la réaction de KISHNER appliquée aux époxy-cétones 60, 71a et 71b conduit uniquement, et avec de bons rendements, aux alcools allyliques exo correspondants 16, 6a et 6b : l'évolution de l'hydrazone 77 se fait avec conservation de la configuration exo.



3.4.2. - Réduction par l'alumino-hydrure de lithium.

=====

a. - Généralités.

La réduction d' α,β -époxy-cyclohexanones rigides par LiAlH_4 conduit généralement à des diols-1,3 (292). En l'absence d'effets stériques au niveau du carbone trigonal, les effets électroniques liés à la présence d'un cycle

époxydique en α,β du carbonyle apparaissent clairement, et permettent de prévoir le cours stérique de la réduction (293) : l'ion hydrure est introduit préférentiellement du côté de l'oxygène du petit cycle ; quant à la réduction du cycle oxirannique, elle se fait normalement en respect de la règle d'ouverture trans-diaxiale.

Cependant, la manifestation d'effets stériques définit la stéréosélectivité de la réduction du carbonyle, et peut modifier la préférence stéréoélectronique pour l'ouverture diaxiale de l'oxiranne, lequel peut donner lieu, par exemple, à des isomérisations (68,294,295) en cétone, en alcool allylique,...

La réduction de l'époxy-cétone 60 (83), qui conduit essentiellement au diol-1,3 78, est, en l'occurrence, facile à interpréter. La réduction du carbonyle, donnant l'hydroxyle endo (équatorial), se fait avec la stéréosélectivité attendue (296), d'autant mieux que l'orientation propre aux effets électroniques (293) renforce celle due aux effets stériques. Par ailleurs, le cycle époxydique s'ouvre normalement vers l'alcool exo (axial), comme cela a déjà été constaté dans le cas d'époxydes de même stéréochimie du système bicyclo (3.2.1) octanique (133,283).

Le résultat de la réduction des époxy-cétones 71a et 71b est, par contre, beaucoup plus difficile à prévoir, notamment en ce qui concerne l'ouverture du cycle oxirannique, du fait de la présence de l'atome d'halogène sur le carbone C_3 . On doit d'ailleurs s'attendre à découvrir un double comportement de l'halogène, d'une part un comportement "statique" (X = groupe inerte encombrant), d'autre part un comportement "dynamique" (X = groupe réactif pouvant intervenir au cours de la réduction).

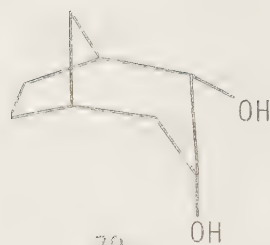
La Littérature offre quelques exemples de réduction d'époxydes α -halogénés par $LiAlH_4$ (297,298) : on obtient un alcool non halogéné, dont l'hydroxyle est rattaché au carbone initialement porteur de l'halogène.

b. - Résultats. Structure des diols obtenus.

Le tableau 8 fait apparaître les résultats de la réduction des époxy-cétones 71a et 71b.



78



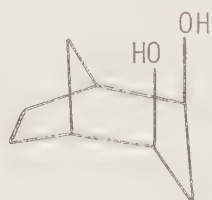
79

Tableau 8

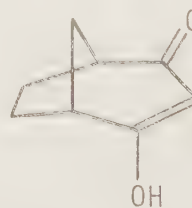
Nature et pourcentages des diols obtenus.

Diols	<u>78</u>	<u>79</u>
Réduction de <u>71a</u>	60	40
Réduction de <u>71b</u>	40	60

Remarque. La CCM permet de déceler, à côté des diols 78 et 79, la présence d'un autre diol, en quantité trop faible pour être isolé ; ce diol, qui se forme aussi en faible proportion dans la réduction de 60 (83), est très vraisemblablement le diol-1,3 diaxial 80, la réduction du carbonyle pouvant se faire, dans une faible mesure, contre les effets stériques (296).



80



81

Les diols 78 et 79 sont séparés sur colonne de silice ; leurs proportions relatives sont déterminées d'après les résultats pondéraux de ces séparations.

- Equatorial, axial bicyclo (3.2.1) octane diol-2,4 78 (*).

Le diol 78 a déjà été décrit (83). Sa nature diol-1,3 est aisément confirmée ; son oxydation par le réactif de JONES conduit à la bicyclo (3.2.1) octane dione-2,4 , identifiée sous sa forme énoisée 81. Sa structure est formellement vérifiée, en RMN, par l'étude des multiplicités des deux signaux correspondant aux protons portés par les carbones hydroxylés (voir détails expérimentaux).

- Equatorial, axial bicyclo (3.2.1) octane diol -2,3 79.

En infrarouge, ce diol présente à grande dilution dans CCl_4 des bandes $\nu(\text{OH})$ libre à $3627,5 \text{ cm}^{-1}$, et liées à $3581,5$ (épaulement) et $3571,5 \text{ cm}^{-1}$.

Considérant les réserves faites (300) à propos des travaux de KUHN (301), il apparaît que $\Delta\nu$ [$\Delta\nu = \nu(\text{OH})$ libre - $\nu(\text{OH})$ lié] n'a pas de signification physique réelle, d'autant moins que sa détermination est difficile et imprécise (300) ; il n'est donc pas possible d'utiliser la mesure de $\Delta\nu$ pour déterminer les conformations, et évaluer les déformations du squelette carboné porteur du glycol. Les fréquences relevées permettent toutefois de constater que l'on a affaire à une liaison relativement forte (300 à 302).

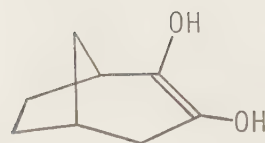
Les diols susceptibles de donner une liaison hydrogène intramoléculaire sont : le diol-1,3 diaxial 80 (83), et les diols-1,2 diéquatorial, équatorial-axial (20H endo) et axial-équatorial (20H exo). Le spectre de RMN de 79, enregistré dans la pyridine (303), permet de conclure : les protons portés par les carbones hydroxylés donnent deux signaux distincts dont aucun ne montre la présence d'une constante de couplage importante telle que 3J (axial-axial) ; le diol 79 est donc le diol-1,2 équatorial-axial (20H endo).

La structure de 79 est vérifiée indirectement de la façon suivante : la réduction stéréosélective de l' α -dicétone 61, par NaBH_4 ou l'isopropylate d'aluminium, conduit, comme on s'y attend (304), au diol 79 ; le rendement de cette réaction est néanmoins très faible : à côté du diol, on remarque la présence, entre autres produits, de l'alcool-éno 82, obtenu par ailleurs comme unique produit de la réduction de la dicétone par LiAlH_4 .

(*) Nomenclature déjà utilisée (299).



82



83

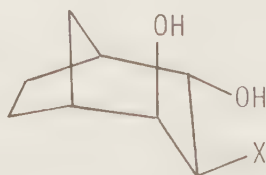
La structure originale de 82 est vérifiée :

- d'une part, grâce à la RMN, qui permet de faire la distinction avec la structure réductonique 83 (305);
- d'autre part, grâce à l'infrarouge, qui indique, à grande dilution dans CCl_4 , la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire [bandes $\nu(\text{OH})$ libre à $3613,5 \text{ cm}^{-1}$, et liées à $3588,5$ et $3580,5 \text{ cm}^{-1}$ (épaulement)].

La remarquable stabilité de cet énol, qui résiste à l'action de CF_3COOH , explique l'interruption du processus de réduction de l' α -dicétone à ce stade (304). Notons que d'autres exemples d'énols stabilisés par une liaison hydrogène intramoléculaire ont été signalés dans la série benzo-bicyclo (3.2.1) octénique voisine (306).

c. - Réduction des époxy-cétones 71a et 71b . Interprétation.

Une première observation doit être faite : les époxydes 71a et 71b ne sont pas réduits de façon "normale" comme l'époxyde 60 ; en effet, s'il en était ainsi, on obtiendrait le produit halo-dihydroxylé 84.



84

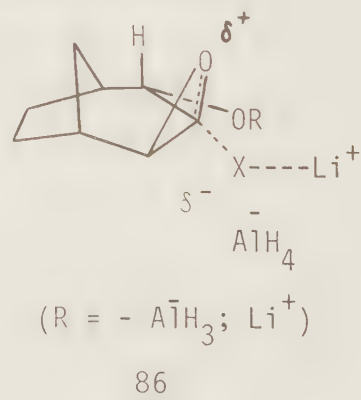
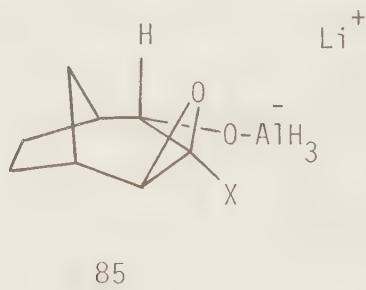
La réduction du cycle époxydique ne suit donc plus la règle d'ouverture diaxiale ; l'explication apparaît clairement : l'attaque attendue de l'ion hydrure, -attaque endo au niveau du carbone C_3 -, est rendue stériquement impossible par la présence de l'atome X qui bloque le cône d'accès du réactif.

L'obtention d'une structure ionique telle que (I) est difficilement concevable au départ des époxy-cétones 71a et 71b ; en effet, le groupement cétonique électroattracteur stabilise la liaison C-X, et, en affaiblissant sa polarisation, rend plus difficile le "décrochage" de l'ion halogénure (24,263).

Toutefois, la réduction du carbonyle mettant fin à son influence inhibitrice, les intermédiaires 85a et 85b peuvent se prêter à l'évolution ionique précédemment envisagée. Cette hypothèse de la réduction préalable de C=O est justifiée par le fait que les effets stériques interdisent toute attaque directe de H^- sur le cycle époxydique, aussi bien au niveau du carbone C_3 que du carbone C_4 .

La formation d'une paire d'ions du type (I) au départ de 85a ou de 85b dépend de la polarisabilité de la liaison C-X, mais aussi des propriétés (ionisante, dissociante et solvatante) du milieu.

L'éther n'étant pas un solvant très favorable à l'apparition de paires d'ions, on peut tout au plus envisager, dans ce milieu, la formation d'une paire d'ions très intimes, ou plutôt d'un édifice à caractère fortement ionique comme 86, le "relâchement" de la liaison C-X pouvant être assisté, d'une part par l'intervention du cation Li^+ , doué, à cause de sa petite taille, d'un bon pouvoir complexant (*), et d'autre part, par l'interaction répulsive qui se développe entre l'ion halogénure naissant et le groupement alcoolate voisin.



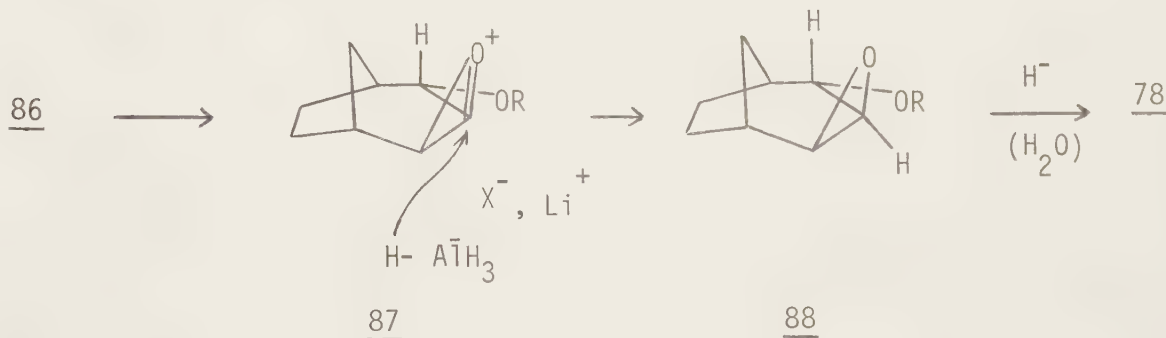
(R = - AlH_3 ; Li^+)

(*) Le rôle important du cation alcalin dans les réductions par les hydrures métalliques a déjà été souligné (310).

Dès lors, deux schémas peuvent être pris en considération :

- Schéma 1. Formation du diol 78.

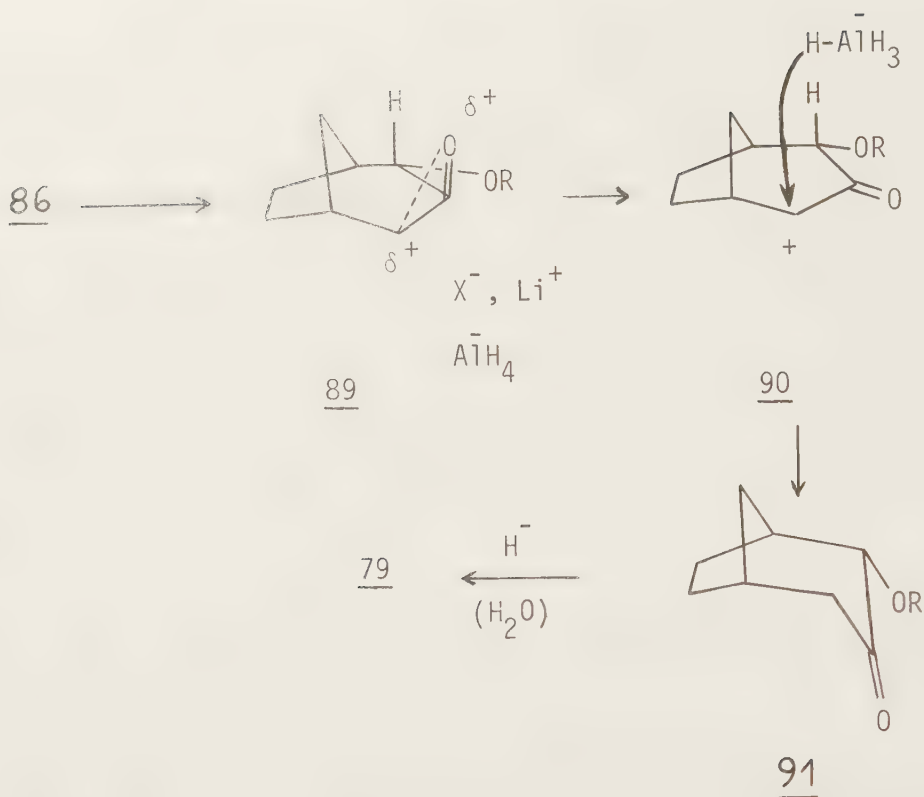
L'ion halogénure se sépare suffisamment du cation oxirénium 87 pour autoriser stériquement l'introduction de H^- à sa place initiale : l'intermédiaire 88 ainsi obtenu est normalement réduit en le diol 78.



Il est intéressant de noter qu'un schéma semblable a été retenu pour interpréter la réduction de chloro-2 aziridines (311), ainsi que la substitution de l'halogène observée au cours des réactions d'organo-lithiens sur les halogéno-époxydes (312). Remarquons aussi que la réduction d'un halogénure tertiaire par $LiAlH_4$ peut relever d'un tel mécanisme à paire d'ions ; c'est notamment le cas lorsque l'halogène est porté par un carbone "tête de pont" d'un système polycyclique (313).

- Schéma 2. Formation du diol 79.

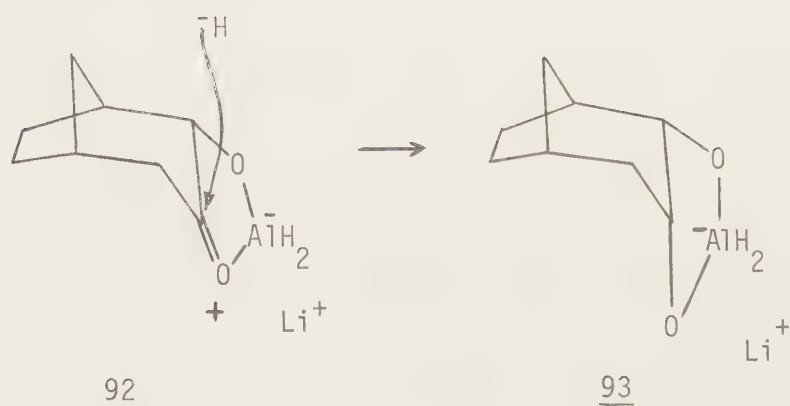
L'expulsion de l'ion X^- est provoquée par un mouvement électronique qui se traduit par la transformation du complexe 86 en l'ion cêto-carbonium 90 (314), avec intervention probable d'une structure intermédiaire du type 89 ; le cation 90 conduit à la cétone 91, stéréosélectivement réduite en le diol 79.



Remarque à propos de la réduction de 91.

L'orientation de la réduction du carbonyle des bicyclo (3.2.1) octanones-3 dépend beaucoup des effets stériques. Si la réduction d'une bicyclo (3.2.1) octanone-3 équatorialement substituée en position α , ce qui est le cas du composé cétonique 91, conduit au seul alcool axial (70,315), la présence d'un substituant axial inverse la stéréosélectivité (70,82,315), et on obtient l'hydroxyle équatorial de façon prépondérante. Notons que la réduction de la bicyclo (3.2.1) octanone-3 elle-même se fait sans stéréosélectivité notable (82,316).

L'intermédiaire cétonique 91 doit donc effectivement conduire au seul diol 79. Il est d'ailleurs probable que cette réduction fait intervenir un modèle cyclique (317) du type 92, dont le carbone très électrophile de $\text{C}=\text{O}$ est attaqué par H^- sur sa face la moins encombrée (face exo) pour donner l'alcoolate 93.



- Compétition entre ces deux schémas.

Il est clair que le schéma 1 est d'autant plus favorisé que la liaison C-X est plus polarisable. C'est le cas lorsque X=Br : la réduction de 71a donne le diol 78 de façon prépondérante.

Le schéma 2 intervient lorsque la rupture de la liaison C-X est plus difficile. C'est le cas quand X=Cl : le diol 79 est le produit principal de la réduction de 71b.

3.5. - DETAILS EXPERIMENTAUX.

3.5.1. - Cyclodeshydrohalogénéation d'halohydrines.

=====

a. - Action des hydroxydes alcalins sur les énonés halogénés.

Mode opératoire. Une solution de 0,05 mole de soude (ou de potasse) dans 50 cm³ d'eau est ajoutée à une solution de 0,05 mole d'énone halogénée 2a ou 2b dans 50 cm³ d'éther (de dioxane, ou de THF) ; le mélange ainsi constitué est agité énergiquement à température ambiante pendant 24 h (pour 2a) et 48 h (pour 2b), puis traité de façon habituelle. Au départ de 2a, on obtient l'époxy-cétone 60 avec un rendement moyen de 80 à 90 %. A partir de 2b, le mélange contient, entre autres produits, 60 à 65 % de l'époxy-cétone 60, et environ 10 % d' α -dicétone 61 identifiée par comparaison (CPV, CCM) avec un échantillon authentique préparé à partir de l'énone 1 (voir paragraphe suivant).

Exo-époxy-3,4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 60.

Solide à consistance grasse, obtenu pur (CPV, CCM) après une distillation.

F = 104-108°C [Litt. (83) : F = 90-108°C].

Eb₉ = 105-106°C.

Analyse (C₈H₁₀O₂) :

Calc. %	C	69,56	H	7,26	O	23,18
---------	---	-------	---	------	---	-------

Tr.		69,31		7,31		23,75
-----	--	-------	--	------	--	-------

IR (CCl₄) : 1725 (C=O), 1246, 940 (oxirane).

RMN (CDCl₃, C₆H₆, CDCl₃ + Eu (FOD)₃) : voir tableau 7, page 85.

b. - Obtention de l' α -dicétone 61.

Méthode de CARLSON et ARDON (273) (modifiée). A une solution agitée de 0,055 mole de NBA (7,6 g) dans 150 cm³ d'eau, on ajoute une solution de 0,05 mole de l'énone 1 (6,1 g) dans 150 cm³ d'acétone, puis une goutte d'acide sulfurique concentré ; on note alors un léger échauffement du mélange réactionnel, qui, maintenu sous agitation à température ambiante pendant 24 h, est ensuite concentré et traité de

façon habituelle. La dicétone 61 est isolée par distillation (Rdt : 60 à 70 %).

Méthode de GUSS et ROSENTHAL (256). On ajoute à une dispersion vigoureusement agitée de 0,06 mole de NBS exempt de brome (10,7 g) dans 50 cm³ d'eau, une solution de 0,05 mole de substrat 1 dans 50 cm³ d'éther. Après 2 h d'agitation à température ambiante, le NBS a totalement disparu et le mélange est devenu rouge orangé. On poursuit l'agitation pendant encore une nuit, et le traitement habituel du mélange réactionnel, alors pratiquement incolore, conduit à isoler la dicétone 61 avec un rendement voisin de 90 %.

Hydroxy-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 61.

Huile très légèrement jaune, obtenue pure (CPV, CCM) après une distillation.

$E_{b_{0,3}} = 76-79^{\circ}\text{C}.$

Analyse ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$) :

Calc. %	C 69,56	H 7,26	O 23,18
Tr.	69,41	7,37	23,29

IR (film liquide) : 3370 (OH), 1725, 1687 (C=O), 1590 (C=C).

RMN (CCl_4) : H_4 : dd 7,60 [$J(\text{H}_4-\text{H}_5) = 7,0$; $J(\text{H}_4-\text{H}_{8\text{anti}}) = 1,1$].

c. - Préparation directe de l'époxy-cétone 60 à partir des éthers d'énol du norcamphre.

Mode opératoire. Les éthers d'énol méthylique 10c ou éthylique 10d (0,025 mole) (préparation : voir chapitre 1, page 32) sont soumis à l'action de :CBr_2 né, en milieu pentanique parfaitement anhydre, de l'action de $\text{t-C}_4\text{H}_9\text{OK}$ (0,065 mole ; 7,3 g) sur CHBr_3 (0,035 mole ; 8,9 g) ; la façon d'opérer est identique à celle déjà décrite pour l'agrandissement de cycle du norbornène (chapitre 1, page 29) à ceci près que le mélange réactionnel après hydrolyse finale (addition de 50 cm³ d'eau) est maintenu sous agitation efficace pendant 24 h. Le mélange organique extrait au pentane est ensuite distillé : l'époxy-cétone 60 (souillée d'une faible quantité de norcamphre) est obtenue avec un rendement de 40 à 50 %.

3.5.2. - Epoxydation par l'eau oxygénée en milieu alcalin.

=====

Mode opératoire. Il est plus simple que celui déjà utilisé pour l'époxydation de l'énone 1 (83). A une solution agitée et refroidie

de 0,1 mole des énones 1, 2a ou 2b dans un mélange méthanol (100 cm³)-eau oxygénée concentrée (20 cm³) - eau (20 cm³), on ajoute lentement une solution de 0,05 mole (2 g) de soude dans 10 cm³ d'eau. A la fin de l'addition, on laisse le mélange revenir à température ambiante, poursuit l'agitation pendant 2 à 3 h, et traite de façon habituelle. L'époxy-cétone 60 est obtenue avec un rendement de 70 % environ (après distillation) ; ses dérivés α-halogénés 71a et 71b sont isolés, cristallisés, avec des rendements voisins de 90 %.

Bromo-3 exo-époxy-3,4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 71a.

Solide blanc, pur (CCM), instable à la chaleur (CPV, distillation).

F = 62,5-63,5°C (pentane).

Analyse (C₈H₉O₂Br) :

Calc. %	C	44,26	H	4,12	O	14,75	Br	36,87
Tr.		44,29		4,09		14,67		36,65

IR (CCl₄) : 1736 (C=O), 1230, 928 (oxiranne).

RMN (CDCl₃, C₆H₆) : voir tableau 7, page 85.

Chloro-3 exo-époxy-3,4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 71b.

Solide jaune pâle, de très bonne pureté (CCM), instable à la chaleur (CPV, distillation).

F = 58-59°C (pentane).

Analyse (C₈H₉O₂Cl) :

Calc. %	C	55,65	H	5,22	O	18,55	Cl	20,58
Tr.		55,65		5,29		18,35		20,65

IR (CCl₄) : 1734 (C=O), 1232, 930 (oxiranne).

RMN (CDCl₃, C₆H₆) : voir tableau 7.

3.5.3. - Réactivité de l'exo-époxy-3,4 bicyclo (3.2.1) octanone-2.

a. - Action des hydracides halogénés.

Mode opératoire. A une solution agitée et refroidie à 0°C de 0,01 mole de l'époxyde 60 (1,38 g) dans 50 cm³ d'acetone, on ajoute par portions 10 cm³ d'acides bromhydrique ou chlorhydrique concentrés. Après 2 h d'agitation à température ambiante, la plus grande partie de l'acétone est évaporée sous vide, et le mélange est traité de façon habituelle. On obtient ainsi les énones 2a (rendement : 90 %) et 2b (rendement : 80 %).

b. - Action des thiols en milieu alcalin.

Mode opératoire. Une solution de 0,04 mole de RSH dans 10 cm³ d'éthanol est ajoutée lentement à une solution agitée de 0,04 mole de 60 dans 40 cm³ d'éthanol et 0,5 cm³ de soude concentrée. L'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 24 h. Après concentration sous vide, le mélange est traité de façon habituelle. Les sulfures vinyliques 45c, 45d, 45e, 45f (déjà décrits, voir chapitre 2) et 45g sont purifiés par distillation (Rdts > 70 %) ou par CPV préparative.

Phénylthio-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 45g.

Solide jaune.

F = 85-86°C (pentane).

Eb_{0,2} = 146-149°C.

IR (CCl₄) : 1685 (C=O), 1580 (C=C).

RMN (CDCl₃) : H₄ : dd 6,62 [J(H₄-H₅) = 7,0 ; ⁴J(H₄-H_{8anti}) = 1,3].

c. - Action du méthylate de sodium.

Mode opératoire. Une solution de 0,04 mole de l'oxiranne 60 dans le méthanol absolu (100 cm³) est portée à reflux pendant 3 jours en présence de 0,004 mole de méthylate de sodium. Après neutralisation et concentration du milieu, le traitement habituel conduit à un mélange goudronneux, dont le distillat (coeur) présente une grande complexité (CPV). L'éther vinylique 76, seul produit identifié, est isolé par CPV préparative. On peut estimer que le rendement en cet éther n'excède pas 15 %.

Méthoxy-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 76 (49).

Huile jaune.

IR (CCl₄) : 1690 (C=O), 1628 (C=C), 1232 (C-O vinylique).

RMN (CCl₄) : H₄ : dd 6,20 [J(H₄-H₅) = 7,0 ; ⁴J(H₄-H_{8anti}) = 1,1] ;

O-CH₃ : s 3,63.

d. - Action des hydroxydes alcalins.

La soude ou la potasse alcoolique, même à concentration élevée, sont sans action, à température ambiante, sur l'époxyde 60.

e. - Action de la morpholine.

L'époxyde 60 est également retrouvé inchangé après un reflux de 24 h dans un mélange morpholine-éthanol.

3.5.4. - Réduction des époxy-cétones.

=====

a. - Réduction par l'hydrate d'hydrazine.

Mode opératoire. A une solution de 0,01 mole d'époxy-cétone dans 5 cm³ d'hydrate d'hydrazine et 15 cm³ de méthanol, on ajoute lentement 3 cm³ d'acide acétique glacial, puis on porte à reflux pendant 3 h. Le traitement habituel conduit à isoler les alcools 16 (Rdt : 70 %), 6a et 6b (Rdt : 95 %) identifiés par comparaison avec des échantillons authentiques (voir chapitre 1).

b. - Réduction par l'alumino-hydrure de lithium.

Mode opératoire. Une solution de 0,05 mole d'époxy-cétone dans 100 cm³ d'éther anhydre est ajoutée lentement à une suspension refroidie à 0° de 0,3 mole de LiAlH₄ (11,4 g) dans 200 cm³ d'éther anhydre ; à la fin de l'addition, on porte à reflux pendant 2 h. Puis on détruit l'excès d'hydrure en ajoutant avec précaution 1,2 mole d'eau (21,6 cm³) au milieu énergiquement refroidi. La bouillie obtenue est filtrée, et le solide bien lavé avec CH₂Cl₂ pour extraire les produits adsorbés. Les solutions organiques réunies sont évaporées après séchage sur MgSO₄. La CCM indique que la réduction est totale. Les diols 78 et 79 sont séparés par chromatographie sur colonne de silice : 78 est élué avec un mélange chloroforme-acétone (90 : 10, en volume), et 79 avec un mélange chloroforme-acétone (70 : 30, en volume).

Equatorial, axial bicyclo (3.2.1) octane diol-2,4 78.

Solide blanc.

F = 252-253°C (Sublimation à 150° C sous 10 mm)

[Litt. (83) : F = 252-255°C] .

Analyse (C₈H₁₄O₂) :

Calc. %	C	67,60	H	9,83	O	22,53
Tr.		67,52		9,82		22,48

IR (CHCl₃) : 1028 (C-OH axial), 1057 (C-OH équatorial) (296).

IR (CCl₄ ; M/500) (*) : 3620,5 (OH libre) [Litt. (83) : 3615] .

RMN (pyridine) : H_{2a} : ddd 4,44 [J(H_{2a}-H₁) = 3,0 ; J(H_{2a}-H_{3e}) = 6,0 ; J(H_{2a}-H_{3a}) = 10,4 ; ⁴J < 0,5] ; H_{4e} = m 4,03 [J(H_{4e}-H₅) ~ 3,6 ;

(*) Appareil Perkin-Elmer, modèle 180.

$J(H_{4e}-H_{3a}) \sim 5,4$; $J(H_{4e}-H_{3e}) < 0,5$; $^4J(H_{4e}-H_{8anti}) \sim 1,2$].
 RMN (DMSO- d_6) : 2 OH : 2 d distincts [$^3J(H-O-C-H_{2a}) = 7,0$;
 $^3J(H-O-C-H_{4e}) = 6,0$] (318).

Equatorial, axial bicyclo (3.2.1) octane diol-2,3 79.

Solide blanc.

F = 248-249°C (décomposition) (sublimation à 150°C sous 10 mm).

Analyse ($C_8H_{14}O_2$) :

Calc. %	C	67,60	H	9,83	O	22,53
Tr.		67,75		9,98		22,59

IR ($CHCl_3$) : 1032 (C-OH axial), 1062 (C-OH équatorial) (296).

IR (CCl_4 ; M/500) (*) : 3627,5 (OH libre), 3581,5 (épaulement),
 3571,5 (OH lié).

RMN (pyridine) : H_{2a} : dd mal résolu 3,84

[$J(H_{2a}-H_1) = 3,7$; $J(H_{2a}-H_{3e}) = 4,3$] ;

$H_{3e} = t$ élargi 4,17 [$J(H_{3e}-H_{2a}) \sim 4,3$; $J(H_{3e}-H_{4a}) \sim 4,3$;

$J(H_{3e}-H_{4e}) < 1,0$].

RMN (DMSO- d_6) : C_2 -OH : s ; C_3 -OH : d [$^3J(HOCH_3) = 5,9$].

3.5.5. - Réactions diverses.

=====

a. - Oxydation du diol 78.

Mode opératoire. Le diol (0,5 g), en solution dans l'acétone (150 cm^3), est oxydé par le réactif de JONES (mode opératoire : chapitre 1).

Après évaporation de la plus grande partie de l'acétone, le mélange est extrait en continu à l'éther. On obtient ainsi une huile (0,2 g) essentiellement constituée de bicyclo (3.2.1) octane dione-2,4 identifiée sous sa forme énolisée 81 ; on remarque par ailleurs la présence, en faible proportion, de l'énone 1, provenant de la dehydration de la cétone β -hydroxylée, intermédiaire de l'oxydation.

Bicyclo (3.2.1) octane dione-2,4 énolisée 81 (83).

IR (mélange ; film liquide) : 3435 (OH), 1708 (C=O), 1610 (C=C).

RMN (mélange ; acétone- d_6) : H_3 : d 7,70 [$^4J = 1,4$].

(*) Appareil Perkin-Elmer, modèle 180.

b. - Réduction de l' α -dicétone 61.

Réduction par NaBH_4 . A une solution agitée de 0,01 mole de dicétone (1,38 g) dans le méthanol (100 cm^3), on ajoute par portions 0,04 mole de NaBH_4 (1,5 g). L'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 30 mn, puis le mélange est neutralisé, concentré sous vide, repris par l'eau et extrait en continu à l'éther. L'analyse CCM du mélange organique obtenu indique la présence, entre autres produits, du diol 79, en quantité très faible, ainsi que de l'alcool-énol 82.

Réduction par l'isopropylate d'aluminium. Une solution de 0,01 mole de dicétone dans 25 cm^3 de toluène est portée à reflux pendant 12 h en présence de 0,04 mole d'isopropylate d'aluminium (8,2 g). Après refroidissement, le toluène est chassé sous vide, et le mélange, repris par une solution diluée d'acide chlorhydrique, est extrait en continu à l'éther. On obtient un mélange organique semblable à celui issu de la réduction par NaBH_4 (CCM).

Réduction par LiAlH_4 . En suivant le mode opératoire décrit pour la réduction des époxy-cétones, on traite 0,04 mole de dicétone par 0,24 mole d'hydrure. La distillation du mélange organique obtenu donne l'alcool-énol 82 pur (CPV, CCM).

Alcool-énol 82.

Liquide incolore.

$\text{Eb}_{10} = 98-101^\circ\text{C}$.

Analyse ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$) :

Calc. %	C	68,57	H	8,57	O	22,86
---------	---	-------	---	------	---	-------

Tr.		68,46		8,52		22,96
-----	--	-------	--	------	--	-------

IR (film liquide) : pas de bande $\nu(\text{C}=\text{O})$, 1627 ($\text{C}=\text{C}$).

IR (CCl_4 ; $\text{M}/200$)(*) : 3613,5 (OH libre), 3588,5 , 3580,5 (épaulement)
(OH lié).

RMN (CCl_4) : H_4 : dt 6,16 [$\text{J}(\text{H}_4-\text{H}_5) = 6,7$; $^4\text{J}(\text{H}_4-\text{H}_{8\text{anti}}) = 0,9$;

$^4\text{J}(\text{H}_4-\text{H}_2) = 0,9$] ; $\text{H}_{2\text{exo}}$ (78) : d élargi 4,34 [$\text{J}(\text{H}_2-\text{H}_1) = 4,6$] ;

2 OH : s 3,27 (disparaît par addition de D_2O) ; le spectre est inchangé en présence de CF_3COOH .

(*) Appareil Perkin-Elmer, modèle 180.

C H A P I T R E I V

ACTION DE NUCLEOPHILES AZOTES

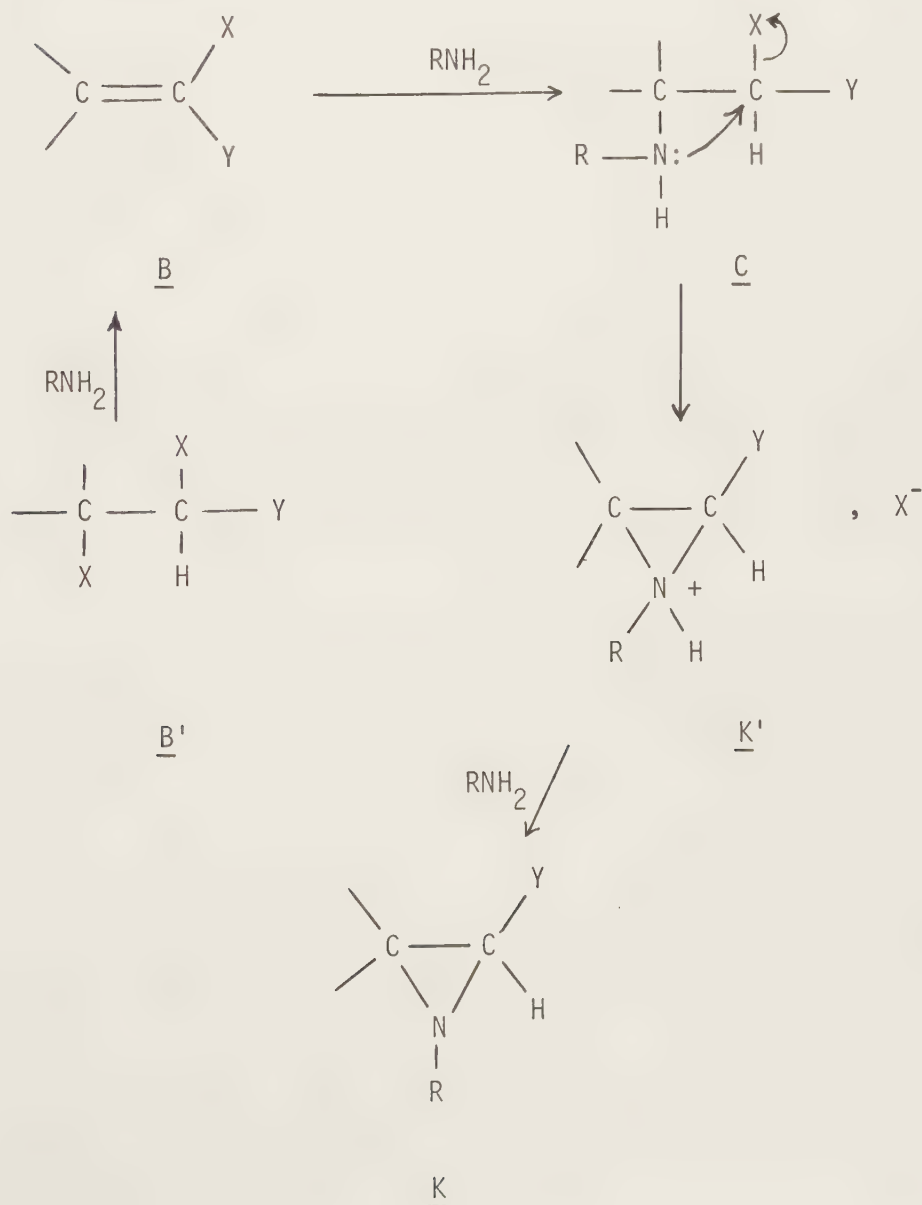
SUR LA BROMO-3 BICYCLO (3.2.1) OCTENE-3 ONE-2 :

AMINES PRIMAIRES ET SECONDAIRES.

4.1. - ACTION D'AMINES PRIMAIRES SUR LA BROMO-3 BICYCLO (3.2.1) OCTENE-3 ONE-2.

4.1.1. - Généralités.

Comme l'ont déjà signalé de nombreux auteurs (26 à 35), l'action des amines primaires RNH_2 sur des oléfines activées du type B, ou sur des dérivés dihalogénés du type B', permet d'accéder à des dérivés de l'éthylèneimine K (319).

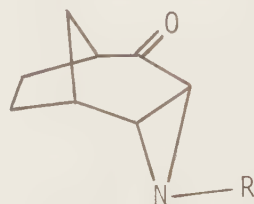


Le mécanisme de cette réaction est maintenant bien précisé (30,33) : l'étape primaire, -addition conjuguée de la base nucléophile sur le système éthylénique-, conduit à l'intermédiaire halogéno-aminé C ; l'évolution de C vers l'ion aziridinium K', à partir duquel l'aziridine K est libérée, fait intervenir la participation du doublet libre de l'atome d'azote à l'hétérolyse de la liaison C-X (228,320,321).

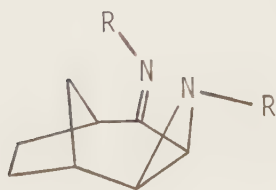
Considérant la possibilité d'obtenir des petits cycles de configuration exo ou endo (voir chapitres 2 et 3), nous avons soumis le substrat bromé 2a à l'action de quelques amines primaires. Les résultats obtenus (52) dépendent cependant de la nature de l'amine mise en jeu ; nous les définissons en utilisant la nomenclature suivante :



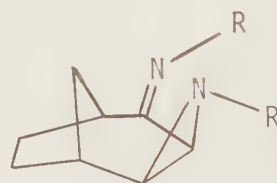
94



95



96



97

avec : e : R = i-C₃H₇

f : R = t-C₄H₉

g : R = C₆H₅

h : R = C₆H₅-CH₂

i : R = C₆H₁₁

4.1.2. - Résultats. Etude structurale.

a. - Action de la terbutylamine.

Traitée par deux équivalents de terbutylamine, l'énone 2a conduit uniquement à l'aziridinyl-cétone 94f, très facilement purifiée par distillation.

La configuration exo de 94f est précisée grâce à la RMN d'une part, et, d'autre part, par l'étude de l'ouverture du cycle aziridinique.

- Etude RMN de 94f.

Le spectre de 94f, enregistré dans CDCl_3 , présente une assez grande complexité ; il est cependant possible de reconnaître, dans la partie du spectre située à champs forts le signal caractéristique (dtd) du proton $\text{H}_{8\text{anti}}$. La structure fine observée ($J=0,7$) ne peut être le fait que du couplage $^4J(\text{H}_{8\text{anti}}-\text{H}_4)$, déjà relevé dans le cas de l'époxy-cétone 60. L'apparition à champ aussi élevé de ce signal ($\delta = 1,14$) est une conséquence de l'effet diamagnétique dû au cycle aziridinique (278,279,322).

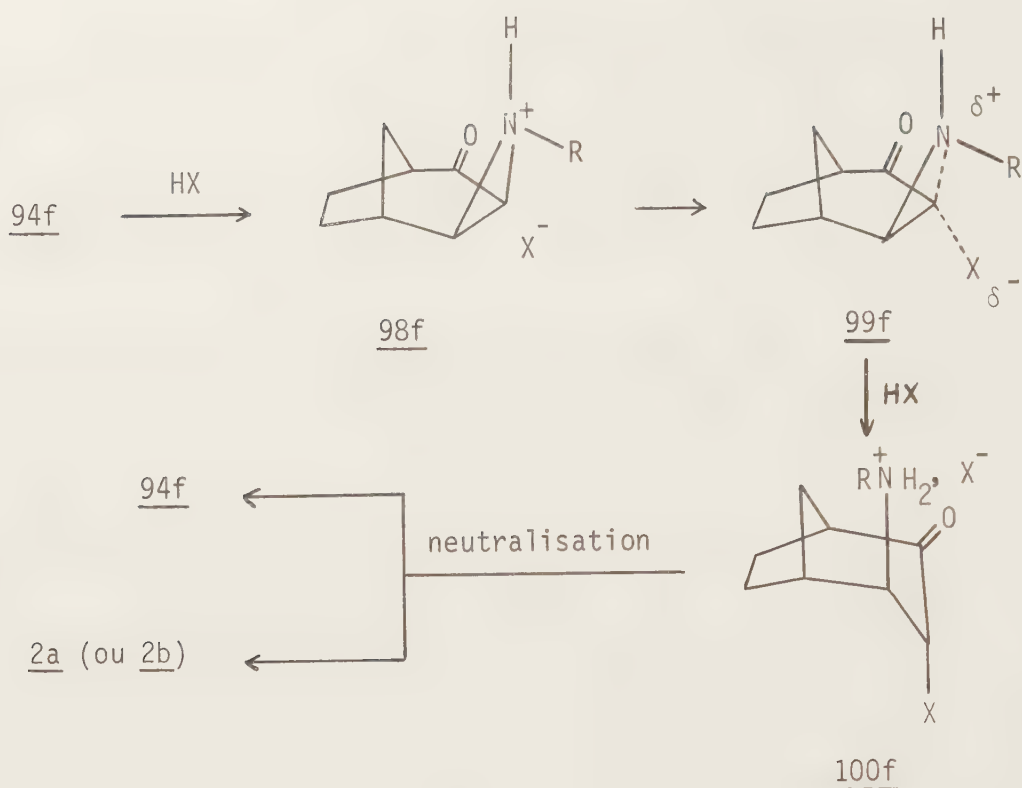
Afin d'analyser de façon plus précise le spectre de 94f, il est nécessaire d'utiliser le complexe $\text{Eu}(\text{FOD})_3$. La réalisation d'expériences de découplage de spin, devenue possible après l'étalement du spectre vers les champs faibles, permet notamment de vérifier l'existence du couplage $^4J(\text{H}_{8\text{anti}}-\text{H}_4)$, et de déterminer les caractéristiques spectrales rapportées dans le tableau 9.

Les glissements induits les plus importants sont relevés pour les protons H_1 , H_3 et $\text{H}_{8\text{syn}}$, ce qui indique, comme dans le cas de l'époxy-cétone de même configuration, que le lanthanide s'associe à l'oxygène du carbonyle, préférentiellement dans l'espace contenant l'atome d'azote.

- Ouverture du cycle aziridinique de 94f.

L'action d'un excès d'acide bromhydrique (ou chlorhydrique) sur l'aziridine 94f permet d'obtenir, après neutralisation, l'énone 2a (ou 2b), une assez forte proportion de 94f restant cependant inaltérée.

Ce résultat est à rapprocher de ceux obtenus à l'issue des réactions d'agents nucléophiles sur l'époxy-cétone exo correspondante ; il s'explique de la même façon, en confirmant la structure exo de 94f.



En effet, les aziridines cyclohexaniques ayant la même préférence stéréoélectronique que les époxydes cyclohexaniques à se prêter à une ouverture trans-diaxiale lorsqu'elles sont soumises à l'action d'un nucléophile en milieu acide (199), on doit ici s'attendre à ce que le traitement par HX de l'aziridinyl-cétone 94f conduise au composé halogéno-aminé 100f, par un processus de type $\text{S}_{\text{N}}2$ (197,323) (modèle 99f) se développant à partir de l'halogénure d'aziridinium 98f. Au cours de la neutralisation, l'intermédiaire 100f peut se prêter à une élimination (obtention de l' α -halogéno-énone) ou se recycler (régénération de 94f).

Remarques.

- L'action d'un seul équivalent de *terbutylamine* ne permet pas d'isoler, ni même de détecter (par spectrographie RMN du mélange brut par exemple) l'intermédiaire α -bromé β -aminé de l'addition conjuguée ; on obtient un mélange de l'aziridine 94f et du substrat 2a. Il est vrai que de tels intermédiaires sont très instables, particulièrement en série bromée (30).

- Dans certains cas, on a pu observer la formation concurrente, sinon exclusive, de l'aziridinyl-imine correspondant à l'aziridinyl-cétone (26,27). Malgré le choix de conditions expérimentales estimées appropriées (emploi d'un large excès d'amine, augmentation du temps de réaction), il ne nous a jamais été possible d'obtenir les bases de Schiff 96f ou 97f correspondant à l'aziridine 94f.

b. - Action de la benzylamine, de l'isopropylamine et de la cyclohexylamine.

Ces réactions donnent lieu à la formation prépondérante des aziridinyl-cétones 94h, 94e et 94i, accompagnées cette fois des aziridinyl-imines correspondantes (dans des proportions qui dépendent essentiellement de la quantité d'amine mise en jeu, et du temps de réaction).

La purification des aziridinyl-cétones pose de ce fait quelques problèmes, ces composés se présentant de surcroît sous formes d'huiles très épaisses, difficiles à distiller, et instables à l'air et à la lumière (brunissement rapide) ; elle peut cependant être assez convenablement réalisée par rectification sous vide poussé (*).

Les caractéristiques RMN de 94h (en solution dans le benzène), et de 94e et 94i (étudiées en présence de Eu (FOD)₃) sont tout à fait comparables à celles relevées dans le cas de 94f (tableau 9). A noter la non-équivalence magnétique des deux protons benzyliques de 94h (observation d'un spectre AB ; $^2J = 13,6$) (30,325).

Remarque.

Malgré un traitement ayant permis l'élimination totale de l'imine (IR), l'échantillon 94e étudié ne présente pas toute la pureté souhaitable (CPV : le pic principal est épaulé ; CCM : une deuxième tache accompagne la tache principale). Les résultats de son analyse microélémentaire n'en sont cependant pas affectés, ce qui conduit à penser que l'impureté présente est vraisemblablement un isomère de 94e.

(*) On pourrait tout aussi bien faire appel à des méthodes permettant d'hydrolyser le groupement imine en cétone : chromatographie sur colonne de silice (27), ou traitement par un équivalent d'acide chlorhydrique très dilué (324).

Le spectre RMN de cet échantillon laisse apparaître une partie du spectre correspondant à cette impureté qui en permet l'identification : il s'agit de l'aziridinyl-cétone endo 95e, dont le proton H_3 donne un doublet élargi centré sur $\delta = 6,70$ (*) [$J(H_3-H_4) = 6,4$; $^4J \leq 0,5$]. La comparaison des intensités de ce doublet et de celui imputable au proton correspondant de 94e permet une détermination approximative de la composition du mélange : 94e/95e $\sim 85/15$; la séparation des deux isomères n'a pas pu être réalisée.

L'étude de l'échantillon 94i montre que l'aziridine 94i est également accompagnée de l'aziridine isomère 95i, dans des proportions voisines de 95/05.

Les aziridinyl-imines correspondant aux aziridinyl-cétones 94h, 94e et 94i sont aisément caractérisées, en spectrographie infrarouge, par la présence d'une bande relativement intense [$\nu(C=N)$] aux environs de $1650-1660\text{ cm}^{-1}$ (26,27).

Seule l'imine correspondant à l'aziridinyl-cétone 94h a pu être obtenue cristallisée. Ce solide est en fait un mélange des imines 96h et 97h (formes anti et syn du groupe imino). L'enregistrement RMN de ce mélange (dans CCl_4) fait en effet très nettement apparaître les deux spectres de type AB dus aux méthylènes benzyliques "aziridines", ainsi que les deux singulets correspondant aux méthylènes benzyliques "imines" (voir graphique 2). Les deux isomères apparaissent dans une proportion voisine de 65/35 (proportion déterminée par la courbe intégrale). L'examen des positions relatives des singulets dus aux méthylènes "imines" montre que l'isomère le plus abondant est très vraisemblablement l'imine 96h. En effet, le méthylène "imine" de 96h, qui est le plus éloigné de l'atome d'azote du petit cycle, échappe ainsi à l'influence paramagnétique de cet hétéroatome, et, en conséquence, donne le singulet le moins déblindé, qui est aussi le plus intense. Pour confirmer cette attribution, remarquons simplement que la contrainte de type $A^{1,3}$ dont fait l'objet le groupe benzylique "imine" (171,326) est effectivement plus faible dans le cas de 96h. Notons aussi qu'une telle isomérisie du groupe imino a été signalée dans un cas structural très voisin (327).

(*) Spectre enregistré en présence de Eu (FOD)_3 : rapport molaire inducteur/soluté égal à 0,312.

Tableau 9

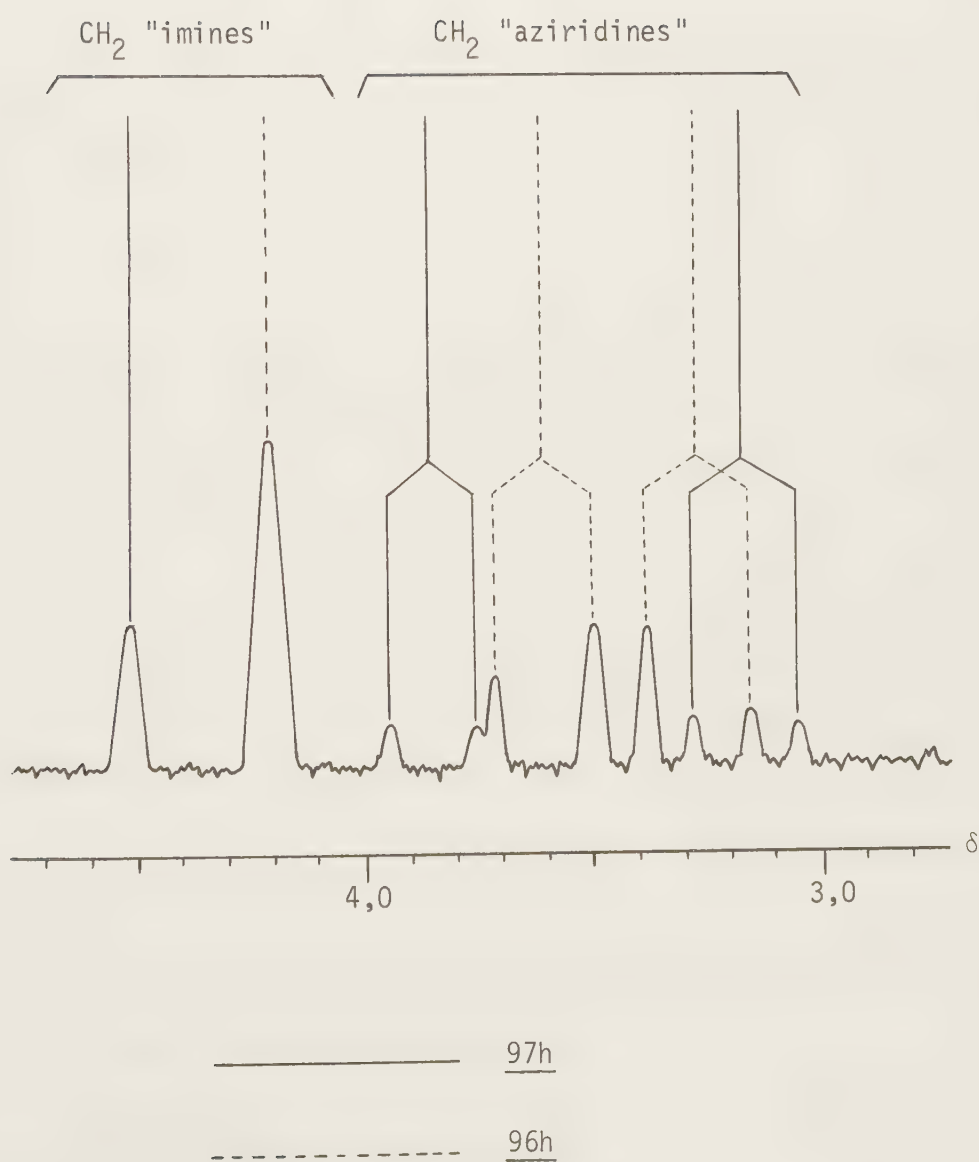
Caractéristiques RMN des aziridinyl-cétones exo

Aziridine	94f	94h	94e	94i
Solvant	$\text{CDCl}_3 + \text{Eu(FOD)}_3$ $r = 0,232$ (*)	C_6H_6	$\text{CDCl}_3 + \text{Eu(FOD)}_3$ $r = 0,312$ (*)	$\text{CDCl}_3 + \text{Eu(FOD)}_3$ $r = 0,246$ (*)
H_1 : δ	t élargi 5,80	m 2,13 à 2,63	t élargi 5,14	t élargi 5,68
H_5 : δ	m 3,37		m ~ 3,28	non observable
H_3 $\left[\begin{smallmatrix} \delta \\ \text{J}(\text{H}_3-\text{H}_4) \\ 4\text{J} \end{smallmatrix} \right]$	d 5,20 5,4 < 0,5		d 4,37 5,5 < 0,5	d 4,88 5,6 < 0,5
H_4 $\left[\begin{smallmatrix} \delta \\ \text{J}(\text{H}_4-\text{H}_3) \\ \text{J}(\text{H}_4-\text{H}_5) \\ \text{J}(\text{H}_4-\text{H}_{8\text{anti}}) \end{smallmatrix} \right]$	dd élargi ~ 3,17 5,4 3,4 ~ 0,9		dd élargi ~ 2,75 ~ 5,5 ~ 3,2 ~ 0,8	dd élargi ~ 2,93 5,6 3,0 < 1,0
$\text{H}_{8\text{anti}}$ $\left[\begin{smallmatrix} \delta \\ \text{J}(\text{H}_{8\text{anti}}-\text{H}_{8\text{syn}}) \\ \text{J}(\text{H}_{8\text{anti}}-\text{H}_1) \\ \text{J}(\text{H}_{8\text{anti}}-\text{H}_5) \\ \text{J}(\text{H}_{8\text{anti}}-\text{H}_4) \end{smallmatrix} \right]$	dtd 2,14 11,4 4,4 4,4 0,9	dtd 0,87 11,7 4,8 4,8 1,0	non observable	non observable
$\text{H}_{8\text{syn}}$ $\left[\begin{smallmatrix} \delta \\ \text{J}(\text{H}_{8\text{syn}}-\text{H}_{8\text{anti}}) \end{smallmatrix} \right]$	d élargi 3,95 11,4	d élargi 2,30 11,7	d élargi 3,56 12,0	d élargi 3,82 11,6

(*) r = rapport molaire $\text{Eu(FOD)}_3/\text{soluté}$.

Graphique 2

Isomérisie du groupe benzylimino,
96h/97h ~ 65/35.



c. - Action de l'aniline.

L'action de deux équivalents d'aniline sur l'énone 2a conduit à un mélange d'aspect goudronneux, dont le spectre de RMN indique qu'il est essentiellement constitué de la cétone α -bromée β -aminée diéquatoriale 104g. Bien que très instable, cette cétone peut cependant être obtenue dans un meilleur état de pureté en faisant réagir un seul équivalent de la base sur le substrat.

L'aniline (arylamine) se comporte donc différemment des alcoylamines primaires : ce fait n'est pas inattendu (31).

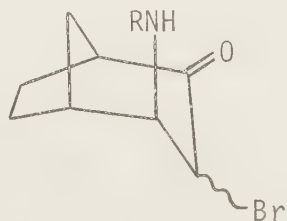
La structure de 104g se déduit de ses caractéristiques spectrales RMN et infrarouges :

- Spectrographie RMN (CDCl_3). Les multiplicités respectives des signaux correspondant aux protons H_3 et H_4 ne sont compatibles qu'avec une substitution diéquatoriale :

$$\text{H}_3 : d, \delta = 4,48 [J(\text{H}_3-\text{H}_4) = 10,0],$$

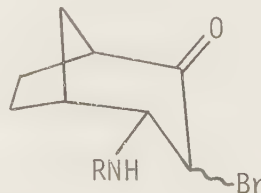
$$\text{H}_4 : dd, \delta = 3,70 [J(\text{H}_4-\text{H}_3) = 10,0 ; J(\text{H}_4-\text{H}_5) = 3,0].$$

- Spectrographie infrarouge. On note la présence de bandes d'absorption à 3420 cm^{-1} [$\nu(\text{NH})$ amine secondaire] et à 1735 cm^{-1} [$\nu(\text{C}=\text{O})$]. L'apparition de la dernière bande à une valeur aussi élevée justifie la présence d'un halogène équatorial en α du carbonyle (172 à 175).



101 : Br axial

102 : Br équatorial



103 : Br axial

104 : Br équatorial

d. - Remarques concernant les caractéristiques spectrales des aziridiny-l-cétones

- Résonance magnétique nucléaire.

L'observation suivante est suggérée par la comparaison des caractéristiques spectrales des aziridiny-l-cétones exo et de l'époxy-cétone correspondante : le couplage $^4J(\text{H}_3-\text{H}_1)$, mis en évidence dans le cas de l'époxy-cétone,

n'est plus observé dans le cas des aziridines, bien que la géométrie du couplage soit la même dans les deux cas.

La constante de couplage entre protons vicinaux cis dans les dérivés de l'éthylènimine est généralement supérieure à 6,0 (30,328) ; la valeur un peu plus faible observée ici [$J(\text{H}_3\text{-H}_4) \sim 5,5$] est justifiée par le fait que la fusion du cycle aziridinique à un autre cycle entraîne une diminution de J_{cis} (329).

Les spectres RMN des aziridinyl-cétones étudiées sont indépendants de la température (*) : comme dans le cas de la N-terbutyl-aziridinyl-cyclohexanone (330), une seule configuration à l'azote est possible.

- Infrarouge.

L'attribution des bandes d'absorption caractéristiques d'un cycle aziridinique accolé à un autre cycle varie selon les auteurs : certains proposent une bande proche de 1200 cm^{-1} (331) ou aux environs de 880 cm^{-1} (332), alors que d'autres envisagent des absorptions dans les domaines $1400\text{-}1430 \text{ cm}^{-1}$ et $770\text{-}810 \text{ cm}^{-1}$ (199).

Pour notre part, nous retrouvons dans tous nos spectres des bandes vers 1250 cm^{-1} et $880\text{-}930 \text{ cm}^{-1}$, bandes déjà admises comme caractéristiques du cycle oxirannique des époxy-cétones.

4.1.3. - Interprétation. Discussion.

=====

Dans le milieu réactionnel basique, les intermédiaires "cinétiques" 101 et 102 de l'addition-conjuguée peuvent s'équilibrer, entre eux d'une part, et avec les épimères "thermodynamiques" correspondants 103 et 104, d'autre part.

Le déplacement de ces équilibres vers celui (ou ceux) des intermédiaires qui peut (ou peuvent) évoluer dépend de la nature du groupe aminé :

(*) La seule variation est observée dans le cas de l'aziridine 94h : l'anisochronie des deux protons benzyliques diminue avec la température (325).

- Cas de la terbutylamine.

L'atome d'azote présentant une forte aptitude à participer (densité électronique au niveau de N nettement renforcée par l'effet inductif du groupe terbutyle), l'intermédiaire 101f, dont la structure anti est favorable à la participation de l'atome d'azote, évolue très rapidement vers l'aziridinylcétone exo 94f, avant même de se prêter à l'équilibration thermodynamique.

L'imine correspondant à 94f ne se forme très vraisemblablement pas en raison d'effets stériques interdisant l'addition du réactif sur le carbonyle.

- Cas de la benzylamine, de l'isopropylamine et de la cyclohexylamine.

L'aptitude à participer de l'atome d'azote est moins marquée ; la formation de l'aziridine exo devient donc plus lente, permettant ainsi l'évolution concurrente de l'intermédiaire diéquatorial 104 vers l'aziridine endo (obtention de 95e et 95i).

A la différence du cas précédent, la formation d'imines est maintenant possible.

- Cas de l'aniline.

La densité électronique au niveau de l'atome d'azote est notablement diminuée par suite de la délocalisation du doublet libre sur le système aromatique : l'aptitude nucléophile de N devient très faible, et, en conséquence l'obtention de l'aziridine 94g, à partir de l'intermédiaire 101g, n'est plus possible (31).

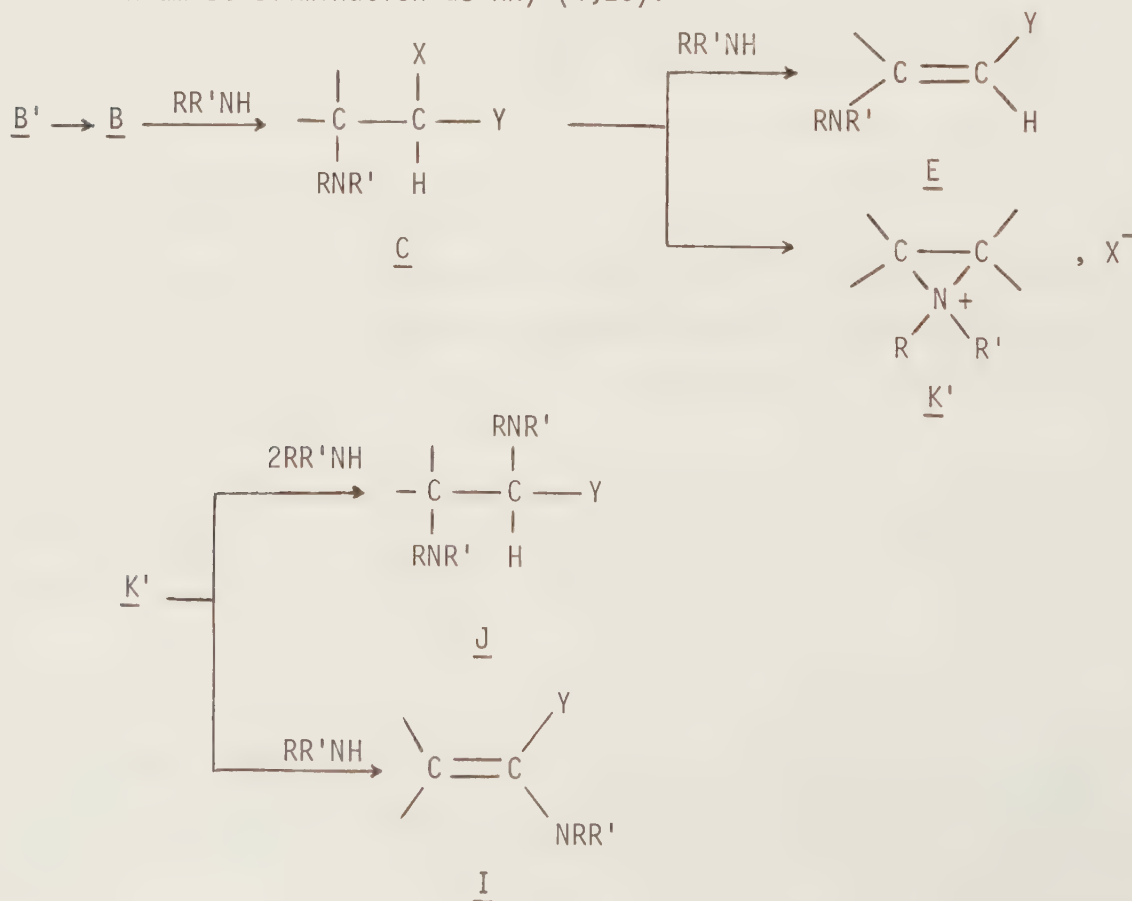
La basicité de l'aniline reste cependant suffisante pour permettre l'évolution des équilibres vers l'intermédiaire le plus stable, le dérivé diéquatorial 104g ; pour la même raison que celle envisagée plus haut, 104g ne peut pas évoluer vers l'aziridine endo 95g.

4.2. - ACTION D'AMINES SECONDAIRES SUR LA BROMO-3 BICYCLO (3.2.1) OCTENE-3 ONE-2.

4.2.1. - Généralités.

De nombreux travaux (4,26,28,31,32) ont également été consacrés à l'étude de l'action des amines secondaires sur les oléfines activées B ou sur les dihalogénures B'.

Bien que les résultats diffèrent selon les exemples envisagés, la première étape reste l'addition conjuguée de l'amine $RR'NH$ sur le système éthylénique. L'intermédiaire d'addition C évolue alors soit vers l'énamine- β du type E (élimination de HX) (26,32), soit vers l'halogénure d'aziridinium K' (participation de l'atome d'azote) ; ce dernier, qui peut être isolé (28), conduit cependant le plus souvent au composé α,β -diaminé de structure J (ouverture du cycle aziridinium par action de $RR'NH$) (4,26,31,32), ou à l'énamine- α I (réarrangement baso-catalysé du cycle aziridinium et élimination de HX) (4,26).



4.2.2. - Résultats. Etude structurale.

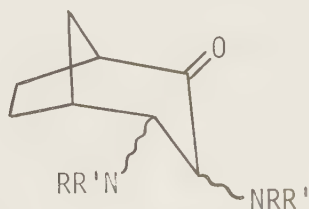
=====

Soumise à l'action de deux équivalents de morpholine ou de pipéridine, l'énone 2a conduit à un mélange organique insoluble dans l'éther, mais par contre soluble dans l'eau, ne contenant plus d'amine libre. Le même mélange est encore obtenu lorsqu'on utilise :

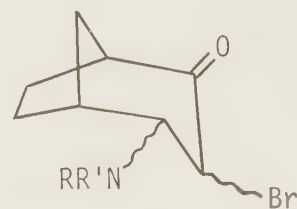
- un seul équivalent d'amine : la réaction est alors incomplète (on récupère environ la moitié du substrat mis en jeu) ;
- ou trois équivalents : le troisième équivalent est retrouvé en fin de réaction.

Ces constatations expérimentales amènent aux déductions suivantes :

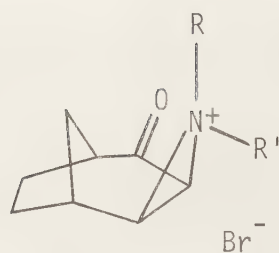
- La cétone α,β -diaminée 105 de type J, dont la formation nécessiterait trois équivalents d'amine, ne se forme pas ; ce composé serait du reste vraisemblablement soluble dans l'éther.
- L'intermédiaire d'addition conjuguée 106, du type C, qui serait également soluble dans l'éther, n'est pas isolé.
- Etant donné la solubilité dans l'eau du mélange, on pourrait s'attendre à obtenir le bromure d'aziridinium quaternaire 107 (type K') ; une telle éventualité ne peut cependant pas être retenue puisqu'il est nécessaire d'employer deux équivalents de réactif pour que la réaction soit complète.
- L'emploi effectif de deux équivalents de base n'est d'ailleurs compatible qu'avec la formation d'un composé porteur d'un seul groupement aminé, -les énamines 108 (type I) ou 109 (type E), par exemple-, le reste de l'amine étant retrouvé sous forme de bromhydrate.



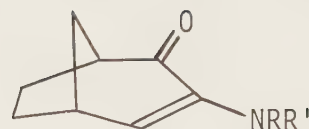
105



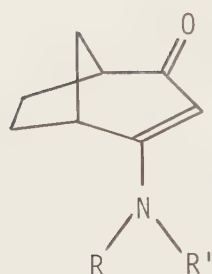
106



107

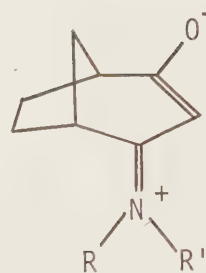


108



109

(forme amino-énone)



109

(forme iminium-énolate)

-NRR' : morpholinyle pipéridinyle
Nomenclature : j k

L'énamine- α 108, dont on peut prévoir que les caractères de solubilité ne correspondent pas à ceux du mélange, ne se forme certainement pas ; en effet, le spectre de RMN du mélange brut (enregistré dans l'acétone- d_6) ne permet pas d'observer, à champ faible, le double-doublet qui serait caractéristique du proton éthylénique H_4 .

La formation de l'énamine- β 109 pourrait par contre permettre d'expliquer la solubilité dans l'eau, si l'on considère que les β -amino-énones peuvent se prêter à la mésomérie suivante (20,333,334,335) :



et si l'on envisage une forte participation de la forme ionique ambidentée à la

description de l'état fondamental (*).

Le bromhydrate de l'amine étant relativement peu soluble dans le chloroforme, on peut l'éliminer par solubilisation fractionnée du mélange dans ce solvant.

Cette façon d'opérer donne des résultats satisfaisants lorsqu'on l'applique au mélange issu de la réaction avec la morpholine : la fraction soluble, obtenue après deux traitements au chloroforme, est en effet un produit pratiquement pur. Ses propriétés spectrales montrent qu'il s'agit bien de l'énamine 109j, et confirment l'existence de la mésomérie précédemment envisagée :

- Infrarouge. Les bandes d'absorption normalement attendues [$\nu(\text{C}=\text{O})$ vers $1685\text{-}95\text{ cm}^{-1}$, et $\nu(\text{C}=\text{C})$ vers $1575\text{-}80\text{ cm}^{-1}$] sont absentes, mais on observe des bandes intenses à 1615 et 1555 cm^{-1} , caractéristiques des β -amino-énones à structure mésomère (333,340).

- Ultraviolet. On étudie les solutions de 109j dans l'éthanol et le chloroforme (constantes diélectriques respectivement égales à 24,30 et 4,81) ; l'effet de solvant constaté :

$\Delta\lambda_{\text{max}} = \lambda_{\text{max}}(\text{EtOH}) - \lambda_{\text{max}}(\text{CHCl}_3) = + 6\text{ nm}$, est du même ordre de grandeur que ceux relevés dans des cas semblables (334).

(*) Notons qu'un comportement identique est constaté dans le cas des β -chloro-énones (336) et des β -amino-énethiones (337). Une mésomérie de même nature est aussi envisagée pour les énamines simples (338) :



ainsi que pour les diénamines (339). On conçoit alors très bien que le phénomène soit nettement plus marqué quand une fonction activante ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$) est présente pour stabiliser la charge négative.

- Résonance magnétique nucléaire. L'enregistrement RMN de 109j varie avec le solvant : l'effet est particulièrement marqué en ce qui concerne la position du singulet large imputable au proton H_3 (341). Cette dépendance confirme l'existence de l'équilibre mésomère, qui se déplace en fonction de la nature du milieu vers l'une ou l'autre des deux formes limites.

L'énamine 109k, dont les échantillons disponibles ne peuvent pas être obtenus dans un très bon état de pureté, présente des propriétés spectrales tout à fait comparables à celles de l'énamine 109j.

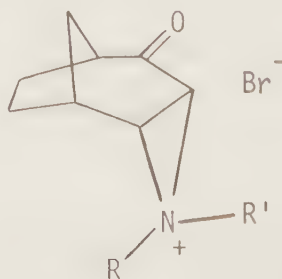
Signalons que l'hydrolyse acide des énamines 109j et 109k conduit, comme on s'y attend (342), mais avec un faible rendement, à la β -dicétone énisée 81 (83).

4.2.3. - Interprétation. Discussion.

=====

La réaction étudiée est donc très simple dans son résultat : on isole uniquement l'énamine- β 109, produit de deshydrobromation de l'intermédiaire d'addition 106.

Le fait de n'obtenir ni l'énamine- α 108, ni le composé α,β -diaminé 105, conduit à supposer que l'intermédiaire ionique aziridinium ne peut pas se former. Cette hypothèse est confirmée par l'examen de modèles : en raison d'interactions stériques, qui se développeraient au cours du processus de participation, entre un des substituants de l'azote et les méthylènes de pont (C_8 ou C_6), l'obtention des bromures d'aziridinium exo 107 (à partir de 106 diaxial) et endo 110 (à partir de 106 diéquatorial) apparaît très improbable.



110

Dès lors, les seules évolutions possibles de l'intermédiaire 106 sont celles observables dans le cas des cétones α -halogénées mises en présence d'amines secondaires (223, 343,344) :

- l'élimination de HX,
- la substitution de l'halogène,
- la régression de cycle,
- ou la formation d'époxy-amine (345).

Les trois derniers processus interviennent rarement avec les amines encombrées (343,344) ; reste donc seule possible l'évolution la plus courante : l'élimination.

4.3. - DETAILS EXPERIMENTAUX.

4.3.1. - Action des amines primaires.

Mode opératoire. A une solution agitée et refroidie à 0-5°C du substrat 2a dans l'acétonitrile (ou l'éther anhydre), on ajoute une solution de l'amine dans le même solvant. Le mélange est abandonné à température ambiante pendant 24 h, puis, le solvant chassé, traité de façon habituelle. Les aziridinyl-cétones 94f, 94h, 94e et 94i sont purifiées par distillation.

N-terbutyl *exo*-épanino-3,4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 94f.

Huile incolore qui cristallise au froid.

$Eb_{0,1} = 89-90^{\circ}C$.

$F = 40-41^{\circ}C$.

Analyse ($C_{12}H_{19}ON$) :

Calc. %	C	74,61	H	9,84	O	7,27	N	8,28
Tr.		74,37		9,93		7,40		8,22

IR (CCl_4) : 1714 (C=O), 1250, 921, 900, 882 (cycle aziridinique).

RMN ($CDCl_3$ + Eu (FOD)₃) : voir tableau 9, page 113.

N-benzyl *exo*-épanino-3,4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 94h.

Huile jaune très visqueuse.

$Eb_{0,2} = 133-135^{\circ}C$.

IR (CCl_4) : 1710 (C=O), 1248, 922, 902, 884, 877 (cycle aziridinique).

RMN (C_6H_6) : voir tableau 9.

N-isopropyl *exo*-épanino-3,4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 94e.

Liquide huileux jaune pâle.

$Eb_{0,1} = 65-66^{\circ}C$.

Analyse ($C_{11}H_{17}ON$) :

Calc. %	C	73,74	H	9,49	O	8,94	N	7,83
Tr.		73,41		9,54		9,12		7,86

IR (CCl_4) : 1714 (C=O), 1250, 921, 912, 895, 885 (cycle aziridinique) ; 1649 (C=N, aziridinyl-imine correspondante).

RMN ($CDCl_3$ + Eu(FOD)₃) : voir tableau 9.

N-cyclohexyl *exo*-épipamino-3,4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 94i.

Huile jaune très épaisse.

$E_{b_{0,2}} = 185-187^{\circ}\text{C}$.

IR (CCl_4) : 1716 ($\text{C}=\text{O}$), 1250, 924, 905, 892, 882 (cycle aziridinique) ;
1660 ($\text{C}=\text{N}$, aziridinyl-imine correspondante).

RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{Eu}(\text{FOD})_3$) : voir tableau 9.

Exo-bromo-3 *endo*-phénylamino-4 bicyclo (3.2.1) octanone-2 104g.

En raison de son instabilité, il n'est pas possible de purifier ce composé ; l'étude spectrale du produit brut (huile brune) donne :

IR (CCl_4) : 3420 (NH), 1735 ($\text{C}=\text{O}$), 1262 ($\text{C}-\text{N}$).

RMN (CDCl_3) : H_3 : d 4,48 [$J(\text{H}_3-\text{H}_4) = 10,0$] ;

H_4 : dd 3,70 [$J(\text{H}_4-\text{H}_3) = 10,0$; $J(\text{H}_4-\text{H}_5) = 3,0$] ;

N-H : s large 4,07.

Obtention de l'aziridinyl-imine benzylique. On reprend le mode opératoire précédent, en mettant en jeu un large excès d'amine, et en laissant le mélange à température ambiante pendant quelques jours. L'imine (mélange 96h - 97h) est un solide jaunâtre.

$F = 49-50^{\circ}\text{C}$.

Analyse ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2$) :

Calc. %	C	83,55	H	7,65	N	8,80
Tr.		83,54		7,43		8,56

IR (CCl_4) : 1657 ($\text{C}=\text{N}$).

RMN (CCl_4) : voir texte, pages 112 et 115.

Action des hydracides halogénés sur l'aziridinyl-cétone 94f.

A une solution fortement agitée de 0,01 mole de 94f (1,9 g) dans 50 cm^3 d'éther, on ajoute par portions 10 cm^3 d'acide bromhydrique (ou chlorhydrique) concentré. Après 24 h d'agitation à température ambiante, on neutralise par NaHCO_3 , puis traite de façon habituelle. On obtient un mélange de l'énone 2a (ou 2b) et de l'aziridine 94f, dans des proportions voisines de 30-70 (CPV).

4.3.2. - Action des amines secondaires.

=====

Mode opératoire. Une solution de l'amine dans l'éther anhydre est ajoutée lentement à une solution agitée et maintenue à 0-5°C du substrat 2a dans le même solvant ; l'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 48 h. Après élimination de l'éther, on triture le résidu cristallin dans le minimum de chloroforme. La fraction non solubilisée est éliminée par filtration ; le filtrat est évaporé, et le solide résultant soumis à une deuxième opération de solubilisation dans CHCl_3 .

β -amino-énone 109j.

Solide blanc soluble dans l'eau.

F = 127-128°C (CCl_4).

Analyse ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$) :

Calc. %	C	69,56	H	8,22	O	15,45	N	6,77
---------	---	-------	---	------	---	-------	---	------

Tr.		69,57		8,21		15,20		6,78
-----	--	-------	--	------	--	-------	--	------

IR (CHCl_3) : bandes intenses à 1615 et 1555, bandes larges à 1240 et 1120.

UV (concentration : $\sim 2 \cdot 10^{-5}$ M) : λ_{max} (EtOH) = 299 nm ($\epsilon \sim 25000$) ;

λ_{max} (CHCl_3) = 293 nm ($\epsilon \sim 24000$).

RMN (CDCl_3) : H_3 : s large 4,92 ; H_1 : m 3,12 ; H_5 : m 2,80. Dans

D_2O : H_3 : s large $\sim 5,10$; dans $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{COOH}$: H_3 : s large 5,80.

β -amino-énone 109k.

Solide jaunâtre (purification très difficile).

IR (CHCl_3) : bandes intenses à 1615 et 1560.

Hydrolyse des énamines 109j ou 109k. Une solution de l'énamine dans l'acide sulfurique concentré est versée dans de l'eau à 80° ; le mélange est maintenu à cette température et agité pendant 24 h. Après refroidissement et neutralisation, la dicétone 81 décrite précédemment (chapitre 3) est extraite en continu à l'éther (Rdt < 30 %).

C H A P I T R E V

ACTION DE NUCLEOPHILES CARBONES

SUR LA BROMO-3 BICYCLO (3.2.1) OCTENE-3 ONE-2 :

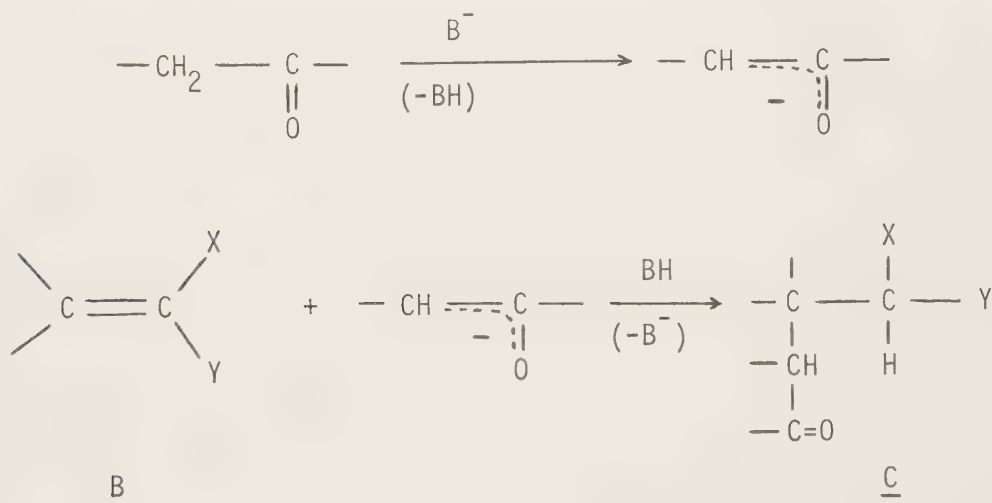
DIESTERS MALONIQUES SODES.

5.1. - GENERALITES.

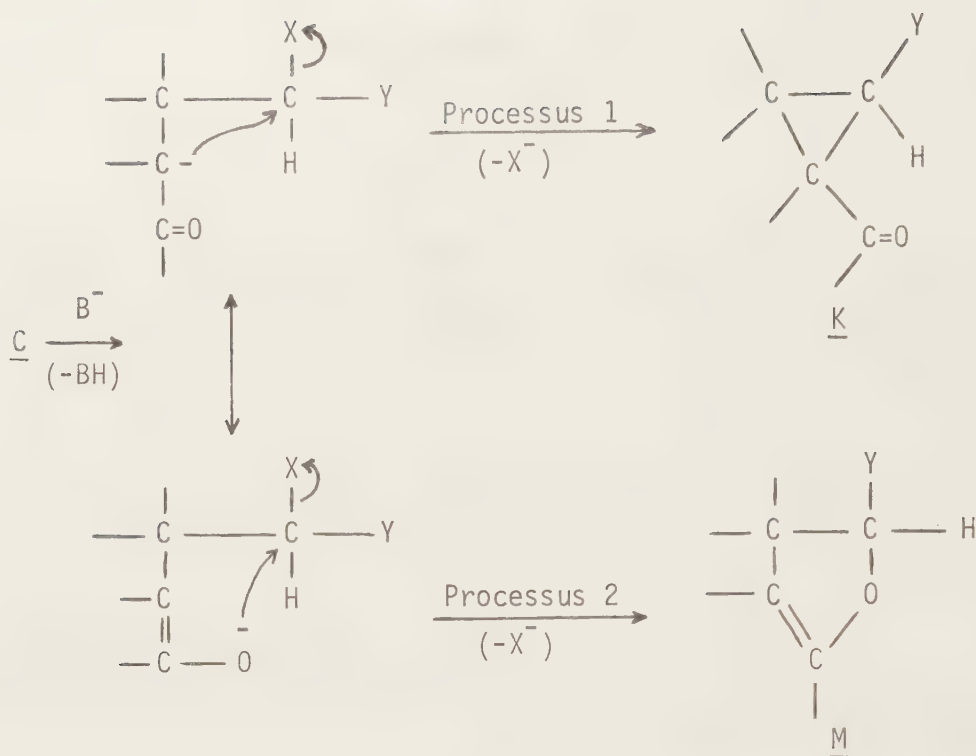
L'action d'un énolate de composé à méthylène actif du type $-\text{CH}_2-\text{CO}-$, par exemple, sur une oléfine halogénée de structure B peut permettre d'observer deux processus différents se développant à partir de l'intermédiaire d'addition de MICHAEL C :

- Processus 1 : le déplacement interne de l'halogène met en jeu la participation de la forme carbanionique de l'énolate issu de C (voir schéma) ; on obtient un dérivé cyclopropanique K (3,40) (*).

- Processus 2 : l'halogène est déplacé par participation de la forme oxanionique de l'énolate issu de C (voir schéma) ; on isole alors un composé à hétérocycle pentagonal M (39).



(*) Ce premier processus est à rapprocher de la réaction de Mac COY (346), qui permet d'obtenir un cyclopropane substitué par action, en présence d'une base, d'un composé à méthylène actif halogéné sur une oléfine activée (347,348).



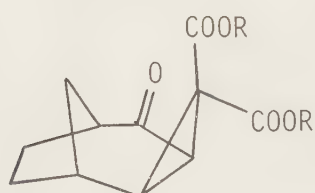
Ayant constaté, en étudiant l'action d'amines secondaires sur l'énone bromée 2a (voir chapitre précédent), que la formation d'intermédiaires à cycle triangulaire, -en l'occurrence les ions aziridinium 107 ou 110 -, était impossible sans doute pour des raisons stériques, il nous a semblé intéressant de voir dans quelle mesure la manifestation d'effets comparables pourrait de la même façon, dans le cas de nucléophiles carbonés encombrés, s'opposer au premier processus, laissant seul possible le second.

Nous avons, dans ce but, étudié les réactions d'énolates d'esters maloniques sur l'énone 2a (53). Nos résultats confirment les faits prévus ; ils font l'objet de ce chapitre.

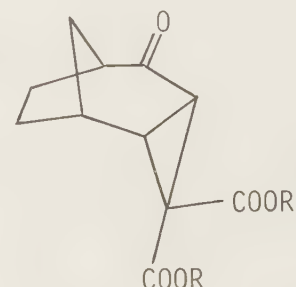
5.2. - RESULTATS. ETUDE STRUCTURALE.

5.2.1. - Action des malonates de méthyle et d'éthyle.

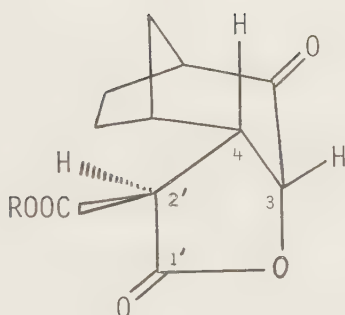
L'action des diesters maloniques $\text{CH}_2(\text{COOR})_2$ ($\text{R}=\text{CH}_3$ ou C_2H_5), en présence de méthylate ou d'éthylate de sodium, sur le substrat bromé 2a ne permet effectivement pas d'obtenir les cétones cyclopropaniques 111 ou 112 que l'on pouvait attendre (3,40), mais conduit uniquement à une γ -lactone à laquelle nous avons pu attribuer la structure 113 (jonction "cis" 3-endo 4-endo).



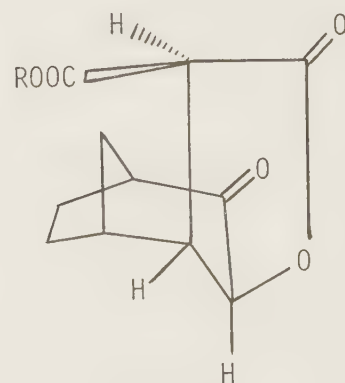
111



112



113



114

R : CH_3 C_2H_5

Nomenclature : c d

L'identification du composé 113 s'appuie sur les résultats des deux études complémentaires suivantes :

- l'étude spectrale classique (RMN de ^1H en particulier), montrant qu'il s'agit d'une γ -lactone α -carbalcoxylée à jonction "cis", mais ne permettant pas d'écarter l'éventualité de la structure 114 (jonction "cis" 3-exo 4-exo) ;
- l'étude de la réduction stéréosélective du carbonyle cétonique, déterminante par contre en faveur de 113.

L'analyse des spectres de RMN de ^{13}C permet en outre, en bon accord avec les règles régissant cette technique, de confirmer les structures envisagées.

5.2.2. - Etude spectrale de la lactone-ester.

=====

a. - Infrarouge.

Les spectres IR des composés méthylque et éthylique font apparaître les absorptions caractéristiques suivantes :

- une bande intense à 1795 ($\text{C}=\text{O}$ lactone) (349,350) ;
- une bande large vers 1730 ($\text{C}=\text{O}$ ester et $\text{C}=\text{O}$ lactone) ;
- plusieurs bandes fortes dans la région 1000-1300 ($\text{C}-\text{O}$ ester et lactone) (351,352).

Remarquons que la bande $\nu(\text{C}=\text{O}$ lactone) apparaît à une valeur relativement élevée, en raison de la présence du groupement cétonique électroattracteur fixé en position γ sur le cycle lactonique (349,350).

b. - RMN de ^1H .

Nous avons étudié la lactone-ester méthylque qui donne les spectres les plus simples.

- Enregistrement dans CDCl_3 . Malgré une certaine complexité du spectre réalisé à 60 MHz, il est possible d'identifier les signaux des protons suivants :

- H_3 : dd 4,98 ($J=6,8$ et $2,0$), partie X d'un système ABX ;
- H_4 et $H_{2,1}$: m 3,17 à 3,75, partie AB fortement couplée du système ABX ;
- H_1 : m 2,90 ;
- H_5 : m 2,55.

Pour expliquer la structure fine observée dans le cas de H_3 ($J=2,0$), l'hypothèse la plus immédiate serait de considérer qu'il s'agit de la manifestation d'un couplage à longue distance, avec H_1 ou H_5 , voire avec $H_{2,1}$, dont l'identification pourrait alors donner des indications d'ordre structural. L'irradiation de H_1 , H_5 ou $H_{2,1}$ n'entraîne cependant aucune modification du signal de H_3 . Ce résultat conduit à penser qu'il peut s'agir en fait d'un couplage virtuel, phénomène fréquemment observé pour la partie X d'un système ABX caractérisé par un couplage nul ($J_{AX}=0$, par exemple) et une partie AB fortement couplée (353,354,355) (*). La décomposition inattendue est généralement supprimée si le spectre est enregistré avec un appareil plus puissant (354), ou si on le réalise en changeant le milieu d'étude (355). C'est en effet le cas ici, le signal de H_3 devenant un doublet simple lorsqu'on enregistre le spectre à 100 MHz dans $CDCl_3$, ou à 60 MHz dans la pyridine ou le $DMSO-d_6$.

Afin d'étudier de façon un peu plus précise le spectre de la lactone-ester, -notamment le système ABX-, en vue d'obtenir des renseignements structuraux, il est nécessaire de faire appel à l'effet LIS (155) et à la technique de découplage de spin.

- Enregistrement dans $CDCl_3$ en présence de $Eu(FOD)_3$. Les principaux paramètres spectraux relevés (**):

- H_3 : d 7,55 [$J(H_3-H_4) = 8,9$] ;
- H_4 : dddd 6,48 [$J(H_4-H_{2,1}) = 12,6$; $J(H_4-H_3) = 8,9$; $J(H_4-H_5) \sim 2,4$; $^4J \sim 1,6$]

(*) Le couplage réel doit alors être mesuré entre les deux pics extérieurs ; on trouve ici $J_{réel} = 8,8$.

(**) Pour r = rapport molaire $Eu(FOD)_3$ /soluté = 0,675.

- H_{21} : d 7,95 [$J(H_{21}, H_4) = 12,6$], permettent de constater :

- que la fusion [$O-C_3$; C_{21}, C_4] du cycle lactonique avec le système bicyclique est une jonction "cis" (la valeur $J = 8,9$ correspond à un couplage J_{cis} de γ -lactone) (356) (*).

- que le groupement ester et la liaison C_4-C_5 sont en conformation trans (le couplage $J=12,6$ ne peut être qu'un couplage J_{trans}) (356).

Les deux structures 113 ou 114 sont dès lors admissibles (*).

Une des possibilités pouvant permettre de préciser la structure correcte serait d'identifier le proton responsable du couplage $^4J=1,6$ observé pour H_4 :

- H_{8anti} , dans le cas de 113 : manifestation de $^4J(H_4-H_{8anti})$ en "W plan",
- ou H_{6anti} , dans le cas de 114 : manifestation de $^4J(H_4-H_{6anti})$ en "W plan" (161).

La technique de découplage de spin ne permet malheureusement pas cette identification, les signaux qu'il conviendrait d'irradier n'étant pas localisables du fait de la superposition en un multiplet complexe des protons méthyléniques.

L'étude, au niveau de chaque proton, de l'influence paramagnétique du complexe inducteur, utilisé à différentes concentrations, n'apporte pas non plus d'élément déterminant, d'autant moins que le site de coordination du lanthanide ne peut pas être précisé de façon rigoureuse, comme cela était possible dans les cas simples étudiés précédemment. En effet, les courbes $\delta = f(r)$ (voir graphique 3) montrent que les protons les plus sensibles sont, respectivement, H_{21} , H_4 et H_3 , ce qui indique que l'euprium n'est pas associé au carbonyle cétonique, mais donne plus vraisemblablement une association mixte (357), probablement avec le carbonyle lactonique et le carbonyle de l'ester.

5.2.3. - Réduction du carbonyle cétonique.

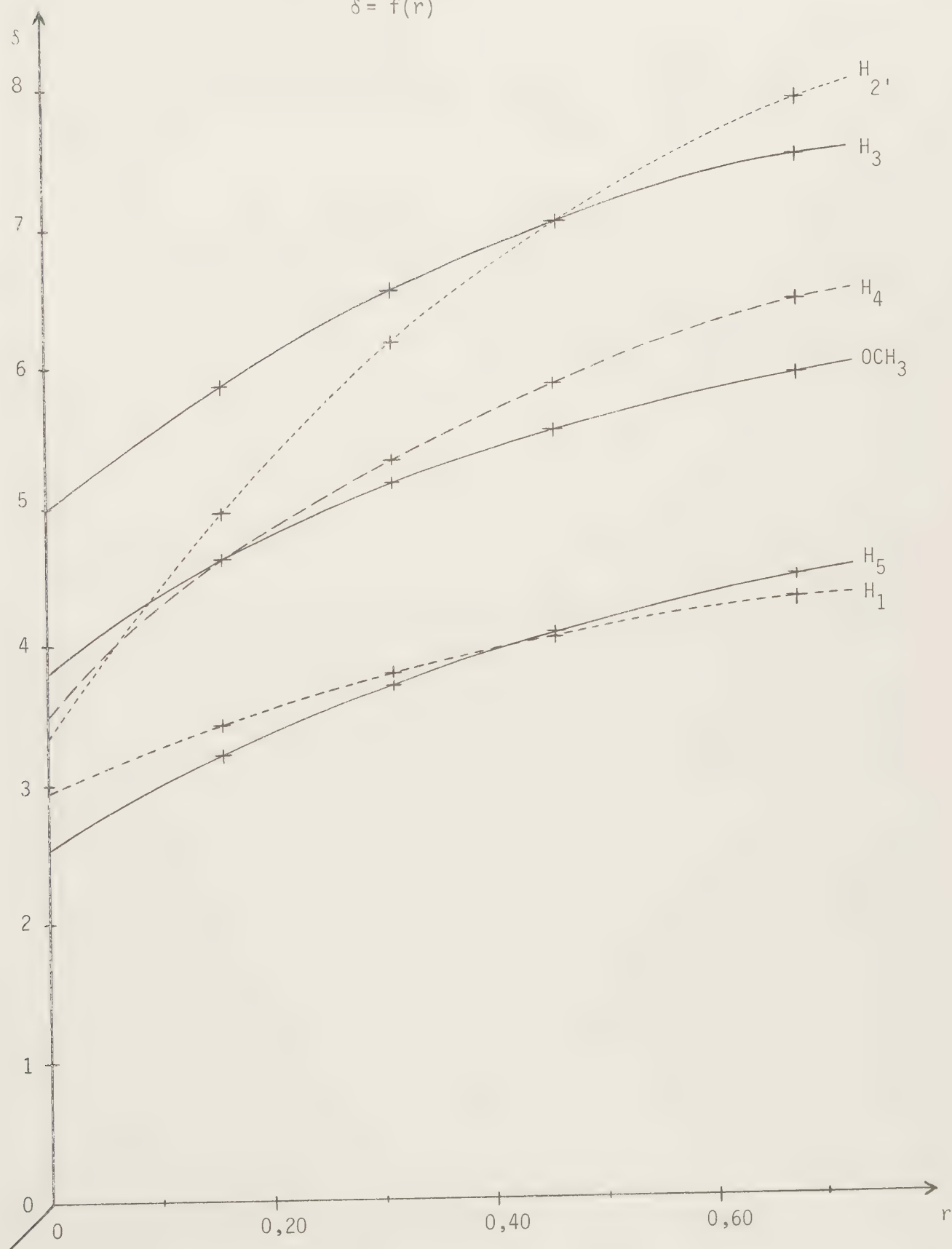
=====

La réduction du carbonyle cétonique de la lactone-ester, par un hydrure métallique, doit conduire stéréosélectivement (296) à un composé à

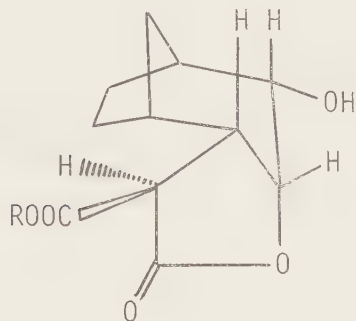
(*) L'examen de modèles montre que la jonction "trans" diéquatoriale correspond à une structure extrêmement tendue ; dans le cas d'une jonction "cis" (structures 113 ou 114), la contrainte est nettement moins grande, le cycle hexagonal prenant alors une conformation chaise très aplatie.

Graphique 3

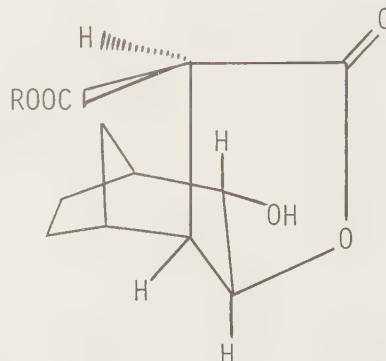
$\delta = f(r)$



hydroxyle équatorial (endo), tel que 115 ou 116. On peut d'ailleurs penser que la stéréosélectivité sera d'autant meilleure que l'écrasement relativement important de l'entité cyclohexanique, entraîné par la fusion avec le cycle lactonique, rend encore plus difficile l'attaque endo (appréciation à l'examen de modèles).



115



116

La détermination de la structure du produit réduit obtenu permettra, par voie de conséquence, de connaître celle de la lactone-ester de départ.

L'action du borohydrure de sodium NaBH_4 (*) sur la lactone-ester méthylique conduit à un mélange de deux composés dont l'un est présent en quantité trop faible (CCM) pour être isolé et identifié (il s'agit vraisemblablement d'un composé à hydroxyle axial, résultant de l'attaque endo de H^- , qui, bien que très gênée stériquement, reste possible). Le produit principal, aisément purifié, est étudié en infrarouge et en RMN :

a. - Infrarouge.

Le spectre du composé à l'état solide (KBr) présente des bandes à 3425 (OH), 1760 ($\text{C}=\text{O}$ lactone) et 1727 ($\text{C}=\text{O}$ ester), qui indiquent que l'entité lactone-ester n'a effectivement pas été touchée lors de la réduction.

A très grande dilution dans CCl_4 , on observe une bande unique à 3599 (OH lié) (315).

(*) Utilisé dans les conditions les plus douces possibles, cet hydrure ne réduit généralement pas les fonctions ester et lactone (358 à 360), à la différence de l'aluminohydrure de lithium (352).

b. - RMN de ^1H .

L'enregistrement (en solution dans l'acétone- d_6) est assez facile à analyser, l'attribution des signaux et l'identification des couplages étant prouvées par des expériences de découplage de spin.

Les caractéristiques principales :

- H_2 : t 4,00 [$J(\text{H}_2-\text{H}_1) = 4,4$; $J(\text{H}_2-\text{H}_3) = 4,4$],
- H_3 : dd 4,57 [$J(\text{H}_3-\text{H}_2) = 4,4$; $J(\text{H}_3-\text{H}_4) = 7,8$],
- H_4 : ddd élargi 2,90 [$J(\text{H}_4-\text{H}_3) = 7,8$; $J(\text{H}_4-\text{H}_5) = 3,0$; $J(\text{H}_4-\text{H}_{2'}) = 12,9$; $^4J < 1,0$],
- $\text{H}_{2'}$: d 3,68 [$J(\text{H}_{2'}-\text{H}_4) = 12,9$],

montrent que l'on est en présence de la lactone-ester hydroxylée 115, le couplage $J(\text{H}_2-\text{H}_3) = 4,4$ ne pouvant en effet correspondre qu'à un couplage entre un proton axial et un proton équatorial (156,158,315) (*). La lactone-ester cétonique répond donc à la structure 113.

Remarque. Le signal de $\text{H}_{8\text{syn}}$ (d élargi) apparaît vers 2,15 [$J(\text{H}_{8\text{syn}}-\text{H}_{8\text{anti}}) = 12,6$] ; celui de $\text{H}_{8\text{anti}}$ est par contre observé à champ plus fort [dt 1,17 ; $J(\text{H}_{8\text{anti}}-\text{H}_{8\text{syn}}) = 12,6$; $J(\text{H}_{8\text{anti}}-\text{H}_1) \sim J(\text{H}_{8\text{anti}}-\text{H}_5) \sim 4,4$]. Le dernier ne présente aucune structure fine qui pourrait être imputable au couplage en "W plan" $^4J(\text{H}_{8\text{anti}}-\text{H}_4)$ que l'on observerait probablement dans le cas de la structure 116 ; l'irradiation de $\text{H}_{8\text{anti}}$ n'affecte d'ailleurs nullement le signal de H_4 , ni celui de H_2 . Cette observation confirme la structure 115, et montre que le couplage 4J responsable de la structure fine observée pour H_4 dans le cas de 113 ($^4J \sim 1,6$) et de l'élargissement du signal du même proton de 115, est vraisemblablement le couplage $^4J(\text{H}_4-\text{H}_{6\text{anti}})$ (161).

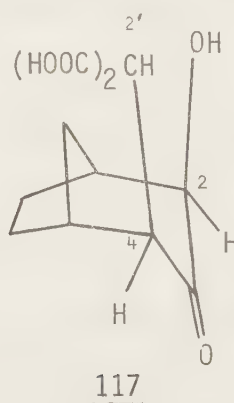
(*) Dans le cas de la structure 116, la valeur de ce couplage serait nettement plus élevée, $-J_{\text{axial-axial}} = 8$ à 12 (156,158,315)-, même en tenant compte d'un écrasement notable du cycle hexagonal.

5.2.4. - Remarque. Saponification de la lactone-ester.

=====

La recherche de la structure de la lactone-ester cétonique nous a amené à étudier, en particulier, son comportement en milieu saponifiant ; l'originalité de celui-ci mérite d'être signalée.

Soumises à l'action de la soude en milieu éthanolique porté à reflux, les lactones-esters 113c et 113d conduisent, après neutralisation, à un mélange dont le constituant principal est identifié, grâce à la RMN, comme étant la cétone α,α' -disubstituée 117 (*).



L'étude du spectre de RMN de ce composé (en solution dans l'acétone- d_6) permet de relever les paramètres suivants (**):

- H_2 : d élargi 4,35 [$\text{J}(\text{H}_2-\text{H}_1) = 3,6$; $^4\text{J}(\text{H}_2-\text{H}_4) \sim 0,9$; $^4\text{J}(\text{H}_2-\text{H}_{8\text{anti}}) \sim 0,5$] ;
 - H_4 : m 3,30 [$\text{J}(\text{H}_4-\text{H}_5) \sim 2,4$; $^4\text{J}(\text{H}_4-\text{H}_2) \sim 0,9$; $^4\text{J}(\text{H}_2-\text{H}_{8\text{anti}}) \sim 1,0$].
- Dans le cas du produit non deutérié, le proton H_4 est fortement couplé avec le proton H_2 , responsable d'un doublet à 3,60 [$\text{J}(\text{H}_2, -\text{H}_4) = 10,8$] ;

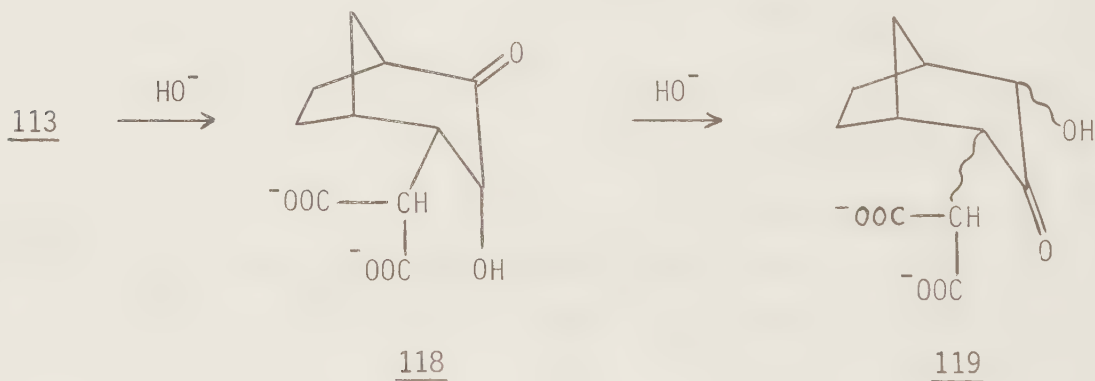
(*) La CCM indique la présence, en faibles proportions, d'autres constituants, -probablement des isomères de 117-, que nous n'avons pas cherché à identifier.

(**) L'analyse de l'enregistrement est, une fois encore, facilitée par l'emploi de la technique de découplage de spin, appliquée ici après échange isotopique H-D du proton du méthyne malonique H_2 .

- H_1 et H_5 : m large 2,50 ;
- H_{8syn} : d élargi 2,30 [$J(H_{8syn}-H_{8anti}) = 12,0$] ;
- H_{8anti} : dt élargi 1,85 [$J(H_{8anti}-H_{8syn}) = 12,0$;
 $J(H_{8anti}-H_1) \sim J(H_{8anti}-H_5) \sim 4,4$] ; et amène deux remarques permettant effectivement de conclure à la structure 117 :
- Le couplage mis en évidence entre H_2 et H_4 ($^4J \sim 0,9$) montre que ces deux protons sont équatoriaux, puisque, dans le cas de bicyclo (3.2.1) octanones-3 substituées, il n'a jamais été observé (161) de couplage $^4J(H_{ax.}-H_{ax.})$ (361,362) ou $^4J(H_{ax.}-H_{équ.})$ (203,362).
- L'observation des couplages $^4J(H_2-H_{8anti})$ et $^4J(H_4-H_{8anti})$ à géométrie en "W plan" (161) confirme la substitution diaxiale de 117.

La formation de 117 suppose l'intervention d'un double processus d'isomérisation accompagnant la saponification :

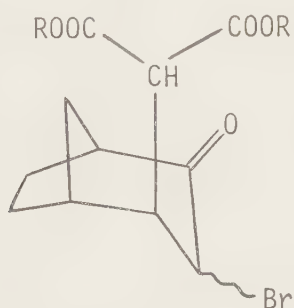
- Le déplacement du carbonyle ($C_2=O \rightarrow C_3=O$), qui correspond en quelque sorte à une stabilisation par "gain de symétrie", se résume vraisemblablement à l'isomérisation baso-catalysée d'un intermédiaire ouvert du type 118, avec passage probable par une forme réductonique (305).



- L'équilibration thermodynamique en milieu basique au niveau des carbones C_2 et C_4 du composé cétonique 119 conduit à l'isomère le plus stable 117. La stabilité remarquable des bicyclo (3.2.1) octanones-3 possédant un (ou deux) substituant axial a déjà été soulignée plusieurs fois (68,69,82) ; cette stabilisation, principalement due à la manifestation de l'effet réflexe (82), est en outre d'autant plus importante que le substituant axial peut aussi échapper à des effets de répulsion dipolaire avec le carbonyle (363) ou (et) de gêne stérique [cas, par exemple, de la contrainte de type $A^{1,3}$ (171)].

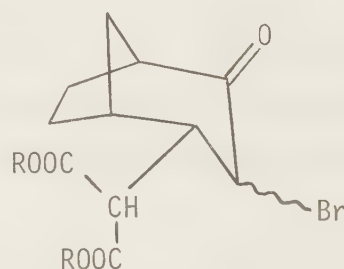
5.3. - INTERPRETATION. DISCUSSION.

La première étape de la réaction est l'addition stéréosélective de l'énolate malonique sur l'énone 2a ; les intermédiaires cinétiques obtenus 120 ou 121 (groupement malonique axial) doivent, dans le milieu réactionnel basique, conduire très rapidement (167,364) aux épimères thermodynamiques correspondants 122 ou 123 (groupement malonique équatorial) (*).



120 : Br axial

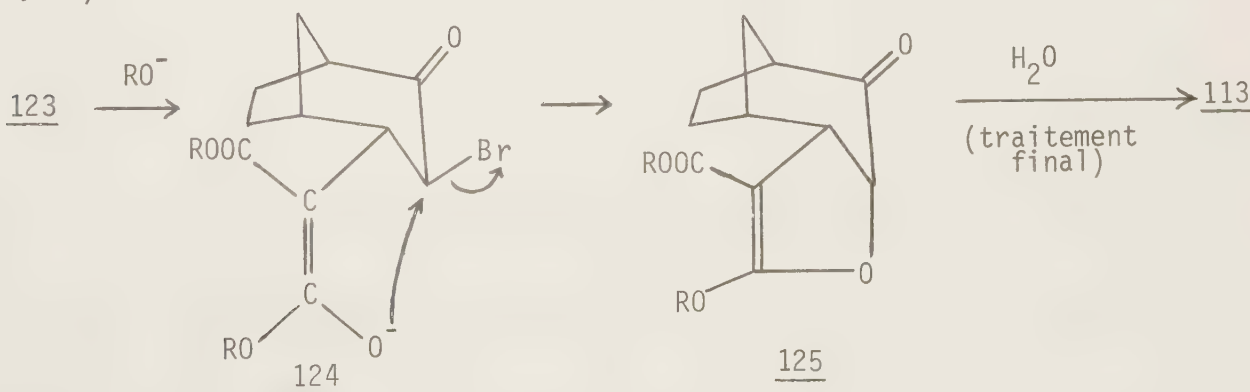
121 : Br équatorial



122 : Br axial

123 : Br équatorial

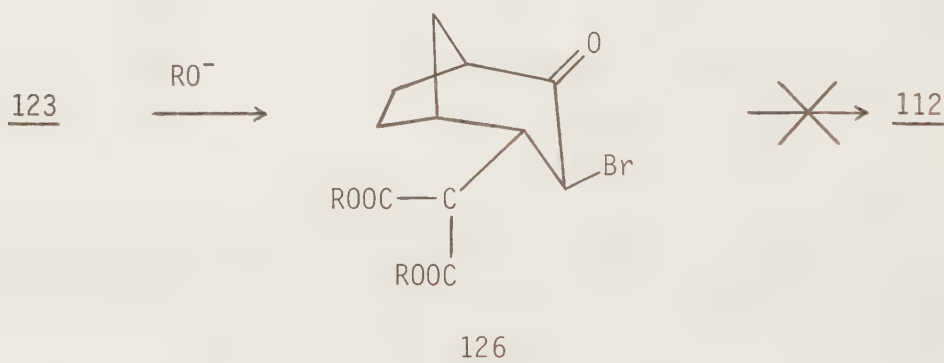
Le seul produit de la réaction, -la lactone-ester 113-, se forme au détriment de l'intermédiaire 123, vraisemblablement selon le schéma suivant (39,365) :



(*) Aucun de ces intermédiaires de MICHAEL n'a pu être isolé ; l'intermédiaire 121 a cependant été mis en évidence par l'observation, dans le spectre de RMN du mélange réactionnel, du doublet imputable au proton H_{3a} [d 4,45 ; $J(H_{3a}-H_{4e}) = 7,2$].

L'observation de cette seule évolution conduit à faire deux constatations :

- L'épimérisation des intermédiaires cinétiques est assurément très rapide puisqu'elle intervient avant toute autre évolution possible de ces derniers (telle, par exemple, que l'obtention de la lactone-ester 114 à partir de 120).
- Le fait que la deuxième évolution possible de l'intermédiaire 123 (formation du diester cyclopropanique 112) ne soit pas observée, confirme l'hypothèse émise au début de ce chapitre : les effets stériques importants, qui apparaîtraient au cours du processus de participation (modèle 126) entre un des groupes COOR et le méthylène C₆ du pont éthane, interdisent la formation du composé à cycle triangulaire 112 (appréciation à l'examen de modèles moléculaires). Aucune gêne stérique de cette importance n'intervient par contre au cours de la participation qui donne lieu à la formation de la lactone-ester 113 (modèle 124).

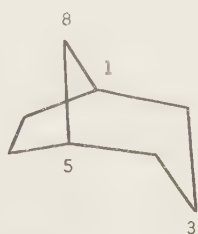


5.4. - ANNEXE : RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU CARBONE ^{13}C .

Les graphiques 4 et 5 font apparaître les spectres de RMN du ^{13}C des composés 113c, 113d, 115c et 117, enregistrés dans des conditions de double-résonance à large bande.

Les interprétations qui figurent sur chaque spectre sont les résultats de l'analyse comparative des enregistrements, qui permet, en tenant compte des règles empiriques définies jusque-là (366), de vérifier les structures précédemment déterminées (*). Ces interprétations sont cependant à prendre sous réserve d'éventuelles inversions, que seule la technique de découplage sélectif, malheureusement difficile à mettre en oeuvre ici, aurait pu permettre d'éviter (**).

Ajoutons qu'il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude détaillée concernant la RMN du ^{13}C de dérivés bicyclo (3.2.1) octaniques simples ; la seule référence (367), relative au bicyclo (3.2.1) octane, reste très imprécise :



$$\delta(\text{ppm}) \begin{cases} \text{C}_1\text{-C}_5 & : 35,2 \\ \text{C}_3 & : 19,2 \\ \text{C}_8 & : 39,7 \end{cases}$$

L'analyse qui suit en a été rendue d'autant plus difficile.

(*) Nous remercions vivement M.G. LUKACS de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (CNRS, GIF-SUR-YVETTE) pour les conseils éclairés qu'il a bien voulu nous donner.

(**) La technique de découplage "off-resonance" n'a pas été mise en oeuvre ; elle n'aurait du reste pas apporté d'éléments très déterminants, les signaux pouvant donner lieu à inversion correspondant évidemment à des carbones de même nature (cas, par exemple, des carbones méthyléniques C_6 et C_7).

5.4.1. - Identification des carbones carbonylés.

=====

Elle est immédiate si l'on considère que le carbone d'un C=O cétonique résonne toujours à champ très faible (au delà de 200 ppm) (366,368), alors que le carbone d'un C=O γ -lactonique apparaît en général, vers 175-180 (369), à champ plus faible que le carbone d'un C=O d'ester, lui-même observé entre 160 et 175 (366,368).

Les attributions concernant ces carbones sont précisées, avec la position des signaux correspondants, sur les graphiques 4 et 5.

L'examen comparatif des glissements chimiques des carbones C=O lactoniques de 113c et 115c suggère une remarque importante : le déplacement vers les champs faibles relevé pour C_1 , de 115c (par rapport à C_1 , de 113c ; déblindage : 3,9) ne peut pas être expliqué par la seule variation des effets électro-inductif et stérique engendrés par le changement de fonction au niveau de C_2 ; C_1 , est en effet trop éloigné de C_2 . Aussi faut-il supposer que ce déblindage est la conséquence de l'existence de la liaison hydrogène O-H ---O- C_1 , qui, en s'établissant, entraîne une modification de la polarisation de C_1 ,=0.

5.4.2. - Identification des carbones des groupes CH_3 et CH_2-CH_3 (fonction ester).

=====

Ces carbones sont aisément identifiés en comparant les enregistrements de 113c et 113d. Cette comparaison n'apporte d'ailleurs pas d'autre renseignement, les variations $\Delta\delta$ observées au niveau de chaque signal étant trop faibles, compte tenu de la précision de l'appareil, pour permettre l'identification de carbones (tels que C_2 , par exemple) éventuellement touchés par un effet de substitution.

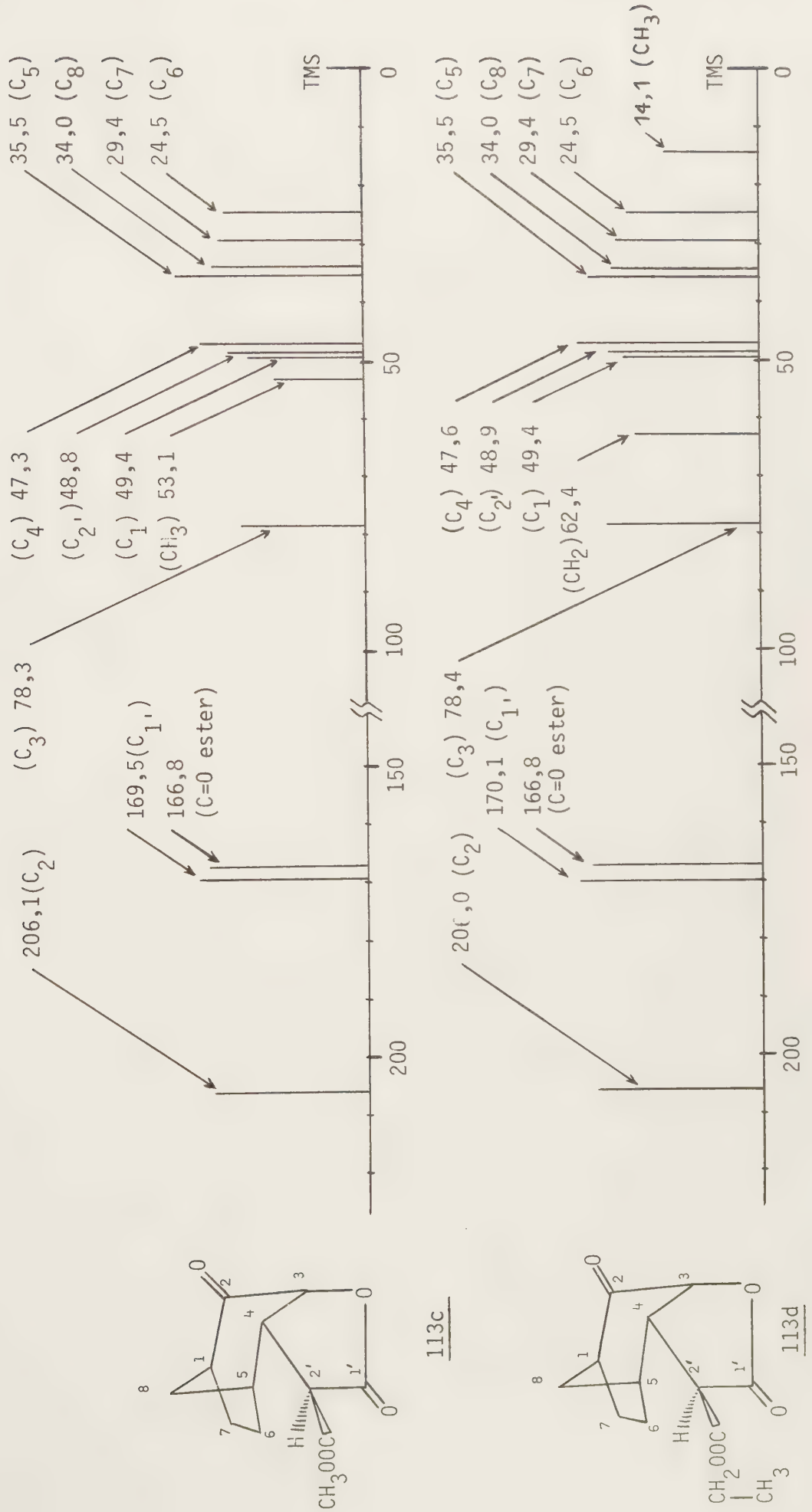
5.4.3. - Identification des carbones du type $>CH-O$.

=====

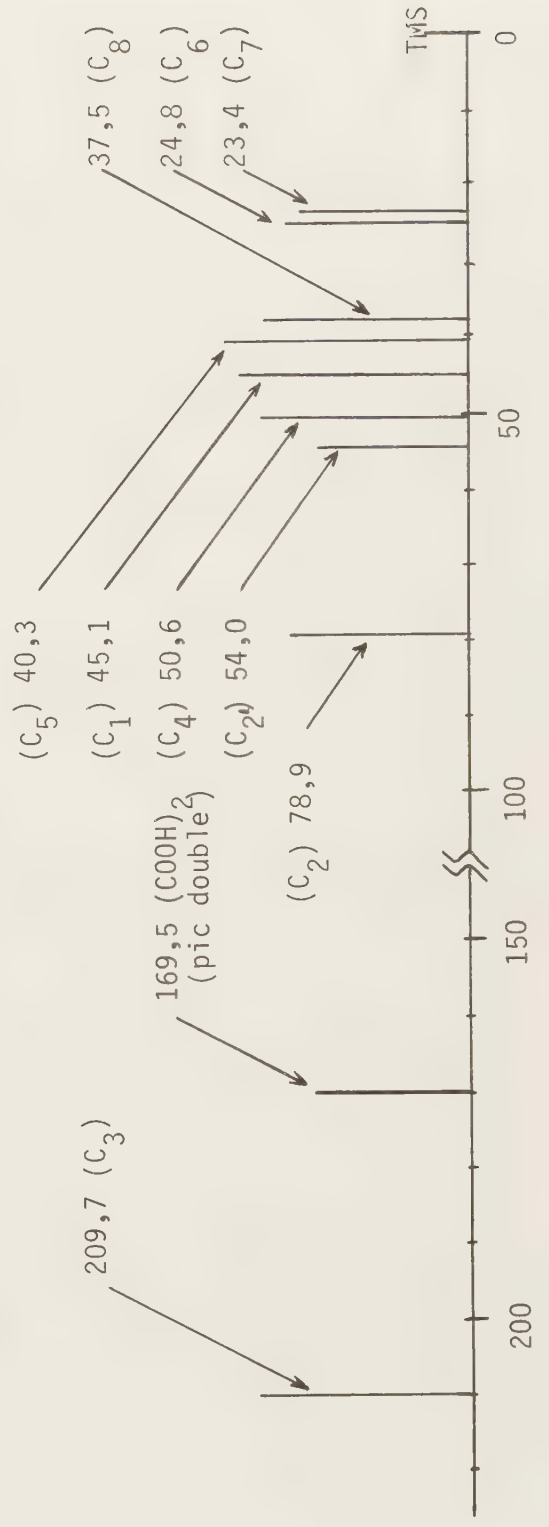
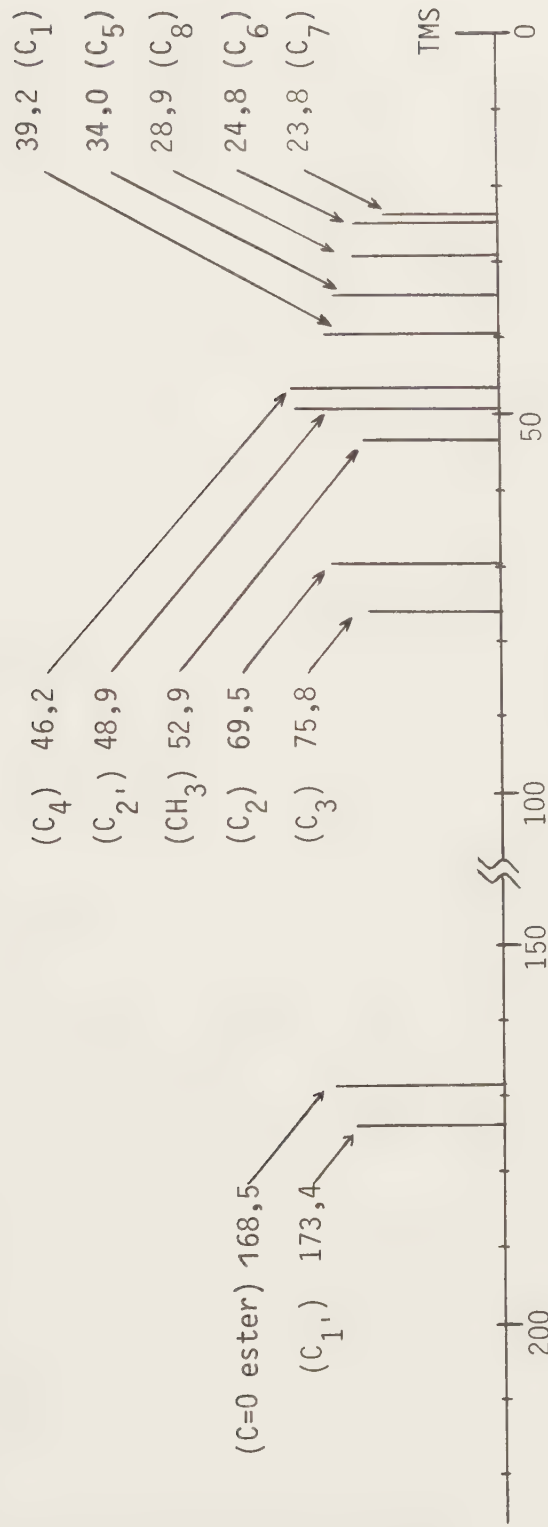
De tels carbones apparaissent en général entre 65 et 80 (366,368) ; dans le cas présent, ils sont en l'occurrence faciles à localiser (voir les graphiques 4 et 5).

Dans le cas de 115c, l'observation du signal de C_3 à 75,8 ppm confirme (360) la configuration cis des liaisons C_2-OH et C_3-O (substitution équatoriale sur C_2 , axiale sur C_3) ; en effet, si ces deux liaisons

GRAPHIQUE 4



GRAPHIQUE 5



étaient en configuration trans, comme dans le cas, par exemple, de l'isomère à hydroxyle axial de 115c, le carbone C_3 apparaîtrait à champ nettement plus faible (aux environs de 83 ppm) (360). Signalons à ce sujet que le spectre du mélange brut de la réduction de 113c fait apparaître, en superposition avec l'enregistrement propre à 115c, un spectre de faible intensité qui est probablement celui de cet isomère à OH axial (voir le paragraphe 5.2.3) ; le signal relevé à 82,7 correspondrait donc au carbone C_3 de ce dernier. La comparaison des intensités des signaux attribués à C_3 pour chacun des deux isomères permettrait alors, en supposant qu'il y ait conservation du facteur d'intensification OVERHAUSER (370), de déterminer approximativement le rapport de stéréosélectivité de la réduction du carbonyle : isomère hydroxylé exo (OH axial)/isomère hydroxylé endo (OH équatorial) $\sim 10/90$.

5.4.4. - Identification du carbone $C_{2,1}$. =====

On doit s'attendre à le voir apparaître à champ relativement faible (entre 45 et 50 ppm), en raison de l'influence paramagnétique de ses deux substituants $-COO-$ (effet de substitution β) (366).

- Cas de 113c (ou 113d) et 115c. $C_{2,1}$ est suffisamment éloigné de C_2 pour que son glissement chimique ne soit pas affecté par la modification fonctionnelle $C_2=O \longrightarrow C_2H-OH$; le signal retrouvé dans les trois cas à 48,8-48,9 ppm lui est donc attribué.
- Cas de 117. Le noyau $C_{2,1}$ n'appartient plus à un cycle pentagonal : il doit en conséquence apparaître à champ plus faible (366) ; ce glissement vers les champs faibles est d'ailleurs renforcé par l'effet δ déblindant de C_2-OH (effet d'origine stérique entre deux groupes 1,3-diaxiaux) (371). Le signal de $C_{2,1}$ est observé à 54,0 ppm.

5.4.5. - Identification du carbone C_4 . =====

- Cas de 113c, 113d et 115c. Le carbone C_4 est déblindé par la liaison C_3-O (effet de substitution β) (366). Dans le cas de 113c et 113d, on lui attribue les signaux à 47,3 et 47,6, respectivement. Dans le cas

de 115c, le déblindage dû à $C_3=O$ est quelque peu pondéré par l'effet γ diamagnétique de C_2-OH (372,373) : C_4 est alors observé à champ un peu plus fort (signal à 46,2) (*).

- Cas de 117. Le carbone C_4 subit à la fois l'effet β paramagnétique de $C_3=O$ (374), et l'effet γ diamagnétique de C_2-OH axial (366,373). L'effet dû au carbonyle restant le plus important, ce carbone est retrouvé à champ relativement faible (signal à 50,6).

5.4.6. - Identification des carbones C_1 et C_5 . =====

- Cas de 113c et 113d. Le déblindage important engendré par $C_2=O$ au niveau de C_1 (effet β) (374) est légèrement compensé par l'effet γ diamagnétique de C_3-O (366,373) : le signal imputable à C_1 est observé dans les deux cas à 49,4 ppm (glissement voisin de celui relevé pour C_4 de 117, qui subit des effets comparables). Le noyau C_5 est également déblindé, mais dans une moindre mesure, par l'effet β dû à la substitution C_4-C_2 , (366,375) ; ce déblindage est d'ailleurs largement compensé par l'effet γ de C_3-O : le signal de C_5 est retrouvé à 35,5 [à noter que les protons de pont C_1 et C_5 du bicyclo (3.2.1) octane apparaissent à 35,2 ppm (367)].
- Cas de 115c. La réduction du carbonyle de 113c entraîne, avec le changement d'hybridation de C_2 ($sp^2 \rightarrow sp^3$), une évolution conformationnelle vers un cycle chaise moins aplati qu'il ne l'était dans le cas de 113c. Bien que restant faible, cette modification d'origine angulaire se traduit par le rapprochement des liaisons C_3-O et C_1-C_7 d'une part, C_3-O et C_5-C_6 d'autre part. Il en résulte une augmentation d'intensité de l'effet γ de C_3-O au niveau de C_1 et C_5 . C_1 est observé à 39,2 ppm (l'effet γ de C_3-O atténue notablement l'effet β paramagnétique de C_2-OH) ; C_5 apparaît à 34,0 ppm (l'effet γ est plus important que l'effet β de C_4-C_2).

(*) Un effet γ blindant dû au carbonyle $C_2=O$ se manifeste aussi, au niveau de C_4 , dans le cas de 113c et 113d ; il reste cependant faible (374), comparé à celui de C_2-OH : le déblindage de C_4 est donc moins atténué dans le cas de 113c (ou 113d) que dans le cas de 115c.

- Cas de 117. Le faible effet γ diamagnétique de $C_3=0$ (374) ne modère que très peu l'effet β paramagnétique dû aux substituants axiaux portés par C_2 et C_4 (366) : les signaux de C_1 et C_5 sont relevés, respectivement, à 45,1 et 40,3 ppm.

5.4.7. - Identification des carbones C_6 et C_7 . =====

Comme en série bicyclo (2.2.1) heptanique, les carbones du pont éthane (C_6 et C_7) doivent résonner à champ fort (366).

- Cas de 113c et 113d. C_6 est assez fortement bindé par la liaison C_4-C_2 , (366) (signal à 24,5 ppm) ; quant à C_7 , il subit plutôt un effet paramagnétique de la part de $C_2=0$ (signal à 29,4).
- Cas de 115c. L'effet γ diamagnétique dû à C_2-OH est plus important que celui engendré par C_4-C_2 , (373) : C_7 apparaît à champ plus fort que C_6 (signaux à 23,8 et 24,8, respectivement).
- Cas de 115. Les deux carbones C_6 et C_7 sont dans le cône de déblindage de $C_3=0$. On leur attribue respectivement les signaux à 24,8 et 23,4 (366).

5.4.8. - Identification du carbone C_8 . =====

Il apparaît, dans le cas du bicyclo (3.2.1) octane (367), à 39,7 ppm.

- Cas de 113c et 113d. On doit le retrouver à champ un peu plus élevé puisqu'il subit une double influence diamagnétique (effets γ de $C_2=0$ et de C_4-C_2) ; le signal à 34,0 lui est donc attribué.
- Cas de 115c. Le déplacement de C_8 vers les champs forts doit être encore plus marqué, l'effet γ de C_2OH étant plus important que l'effet γ de $C_2=0$; son signal apparaît à 28,9 ppm.
- Cas de 117. Le signal de C_8 est relevé à 37,5 ppm. On pouvait cependant s'attendre à le voir apparaître à champ nettement plus fort, en

raison de la manifestation d'effets γ importants dûs aux substituants axiaux portés par C_2 et C_4 . Le résultat observé ne peut donc s'expliquer que si l'on envisage la présence, dans le voisinage immédiat du méthylène C_8 , du carbonyle d'un des groupes $COOH$, dont l'influence paramagnétique compenserait ces effets γ diamagnétiques. Une telle hypothèse permettrait aussi d'expliquer le déblindage à priori inattendu observé, en RMN de 1H , pour le proton H_{8anti} de ce même composé 117 (voir le paragraphe 5.2.4).

5.5. - DETAILS EXPERIMENTAUX.

5.5.1. - Action des esters maloniques sur l'énone bromée 2a.

=====

Mode opératoire. A une solution de 0,05 mole de méthylate (ou d'éthylate) de sodium dans 50 cm³ de méthanol (ou d'éthanol) absolu, on ajoute 0,05 mole de malonate de méthyle (ou d'éthyle), puis agite pendant environ 1 h. Une solution du substrat 2a (0,05 mole ; ~ 10 g) dans 50 cm³ du même solvant est ensuite lentement ajoutée à la solution du réactif maintenue sous agitation ; pendant l'addition, on note un très léger échauffement du milieu réactionnel. Après un repos de 48 h à température ambiante, le mélange est concentré, puis traité de façon habituelle. On obtient ainsi une huile très visqueuse qui cristallise après trituration dans le minimum de CCl₄. La lactone-ester brute est purifiée par recristallisation.

Lactone-ester 113c.

Solide blanc, très pur (CCM).

F = 163-164°C (CCl₄).

Analyse (C₁₂H₁₄O₅) :

Calc. %	C	60,50	H	5,88	O	33,62
---------	---	-------	---	------	---	-------

Tr.		60,33		6,15		33,33
-----	--	-------	--	------	--	-------

IR (CHCl₃) : 1795 (C=O lactone), 1733 (C=O ester et C=O cétone), 1000, 1015, 1035, 1060, 1083, 1135 (large), 1285 (large) (C-O ester et lactone).

RMN ¹H (CDCl₃, CDCl₃ + Eu (FOD)₃) : voir description, paragraphe 5.2.2.-b.

RMN ¹H (pyridine) : H₃ : d 5,40 [J(H₃-H₄) = 9,0] ;

H₄ : dddd 3,60 [J(H₄-H₂) = 12,6 ; J(H₄-H₃) = 9,0 ; J(H₄-H₅) ~ 2,4 ;
⁴J ~ 1,6] .

RMN ¹³C : voir paragraphe 5.4.

Lactone-ester 113d.

Solide blanc, très pur (CCM).

F = 135-136°C (CCl₄).

Analyse ($C_{13}H_{16}O_5$) :

Calc. %	C	61,88	H	6,35	O	31,77
Tr.		61,84		6,50		31,69

IR ($CHCl_3$) : 1797 (C=O lactone), 1730 (C=O ester et C=O cétone), 1025 (large), 1058, 1084, 1135 (large), 1290 (large) (C-O ester et lactone).

RMN 1H ($CDCl_3$, 100 MHz) : H_3 : d 4,94 [$J(H_3-H_4) = 8,6$] ;

H_4 et H_2 : m 3,20 à 3,60 (partie AB fortement couplée) ;

H_1 : s large 2,89 ; H_5 : s large 2,53.

RMN ^{13}C : voir paragraphe 5.4.

5.5.2. - Réduction du carbonyle cétonique par $NaBH_4$.

Mode opératoire. On ajoute, par petites portions, 0,012 mole de $NaBH_4$ ($\sim 0,46$ g) à une solution agitée de 0,01 mole de la lactone-ester cétonique 113c ($\sim 2,4$ g) dans 200 cm^3 de méthanol absolu. L'agitation est poursuivie pendant 15 mn à température ambiante, puis le mélange est neutralisé avec de l'acide chlorhydrique dilué, concentré sous vide, puis traité de façon habituelle. L'analyse CCM du mélange solide obtenu indique la présence de deux composés dont l'un n'est présent qu'en faible proportion ; le composé prépondérant est isolé pur (CCM) après recristallisation.

Lactone-ester hydroxylée 115c.

Solide blanc (consistance grasse).

F = 98-102°C (méthanol absolu).

Analyse ($C_{12}H_{16}O_5$) :

Calc. %	C	60,00	H	6,67	O	33,33
Tr.		59,83		6,78		33,25

IR (KBr) : 3425 (OH), 1760 (C=O lactone), 1727 (C=O ester), 1015 (large), 1040, 1060, 1133, 1160 (large), 1260 (large) (C-O).

IR (CCl_4 ; M/1000)(*) : 3599 (OH lié).

RMN 1H (acétone- d_6) : voir description paragraphe 5.2.3.-b.

RMN ^{13}C : voir paragraphe 5.4.

(*) Appareil Perkin-Elmer, modèle 180.

5.5.3. - Saponification de la lactone-ester cétonique.

=====

Mode opératoire. Le mélange de 0,015 mole de lactone-ester cétonique 113c ($\sim 3,6$ g) ou 113d ($\sim 3,8$ g), 0,045 mole de soude (1,8 g), 15 cm^3 d'éthanol et 15 cm^3 d'eau est porté à reflux pendant 6 h. Après refroidissement et neutralisation par HCl dilué, l'extraction en continu à l'éther conduit à un solide déliquescent dont le constituant principal est obtenu pur (CCM) après recristallisation dans CH_2Cl_2 .

Composé cétonique diaxial 117.

Solide blanc, hygroscopique.

F = 130-131°C.

IR (KBr) : absorption très intense dans le domaine 2500-3600 (OH acide et alcool), 1700 (bande large et épaulée : C=O acide et cétone), plusieurs bandes intenses dans la région 1000-1300, en particulier à 1030, 1130, 1215 et 1260 (C-O).

RMN ^1H (acétone- d_6) : voir description paragraphe 5.2.4. L'échange isotopique H-D au niveau de C_2 , est obtenu facilement, sans catalyse, par simple mise en présence de D_2O .

RMN ^{13}C : voir paragraphe 5.4.

C O N C L U S I O N

Nous nous sommes proposé d'étudier la réactivité des bromo-3 et chloro-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 ones-2 vis à vis de quelques réactifs nucléophiles sulfurés, oxygénés, azotés et carbonés, dans le but essentiel de préciser les mécanismes des réactions observées.

Nos résultats montrent que la première étape est, dans tous les cas, l'addition conjuguée de l'agent nucléophile sur la double-liaison activée du substrat.

L'intermédiaire d'addition peut alors donner lieu à un processus de participation de groupe voisin du type G_2 (376) provoquant le déplacement de l'halogène :



Le composé à cycle triangulaire peut être isolé : c'est par exemple le cas avec les hydroxydes alcalins ou les amines primaires aliphatiques (on obtient un oxiranne ou une aziridine). Il peut ne constituer qu'un simple intermédiaire de réaction non isolable : c'est le cas avec les thiols et les thiolates de sodium (on obtient alors des produits réduits ou substitués)

Le processus de participation du type G_2 n'est cependant pas toujours possible :

a. - soit pour des raisons électroniques : c'est le cas avec l'aniline (la réaction s'interrompt au stade du produit d'addition) ;

b. - soit pour des raisons stériques : l'intermédiaire d'addition donne alors lieu :

- à une simple réaction d'élimination : c'est le cas avec les amines secondaires (on obtient une énamine) ;

- à un processus de participation de groupe voisin d'ordre supérieur, G_4 par exemple : c'est le cas avec les énolates d'esters maloniques (on isole une α -carbalcoxy- γ -lactone) ;

c. - soit, enfin, parce qu'un autre processus se montre très privilégié : c'est le cas avec les hydroperoxydes alcalins (on obtient un époxyde α -halogéné).

Une discussion des mécanismes est proposée dans tous les cas, qui tient compte des facteurs électroniques et stériques liés à la nature du substrat et à celle du nucléophile mis en jeu ; elle s'appuie toujours sur des considérations d'ordre stéréochimique, que seules les méthodes spectroscopiques permettent de justifier.

En outre, quelques développements complètent ce travail ; ils concernent notamment :

- la mise au point d'une nouvelle méthode de synthèse de la chloro-3 bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2 ;

- l'étude de réactions de réduction des époxy-cétones halogénées ;

- et l'étude de certains aspects de la synthèse et de la réactivité de la bicyclo (3.2.1) octène-3 one-2.

We have investigated the reactivity of 3-bromo and 3-chloro bicyclo (3,2,1) oct-3-en-2-one in relation to some sulfurized, oxygenated, nitrogenous and carbonaceous nucleophile reagents, mainly to define the mechanisms of the observed reactions.

The results given show that the first stage is, in each case, the conjugated of the nucleophile agent on the activated double-bond of the substrate.

The intermediate addition product can then give rise to a neighbouring group participation process of a type G_2 (376) which causes the halogen to move :



The trigonal cyclic compound obtained may be isolated : this is for example the case with thiols and sodium thiolates (reduced or substituted products are then obtained).

However, the G_2 -participation process is not always possible :

- a. - for electronic reasons, as in the case of aniline for instance (the reaction is interrupted at the addition product stage) ;
- b. - for steric reasons : the intermediate addition product then gives rise to :
 - a mere elimination reaction, as in the case of secondary amines (an enamine is obtained) ;
 - a neighbouring group participation process of higher order, G_4 for instance, as in the case of malonic ester enolates (an α -carbalkoxy- γ -lactone is isolated) ;
- c. - or, finally, because another process is highly privileged, as in the case of alkaline hydroperoxides (an α -halogenated epoxide is obtained).

The mechanisms are discussed in each case. The electronic and steric factors related to the nature of the substrate and of the nucleophile concerned are taken into account. The discussion is always supported by stereochemical

considerations, only evidenced by spectroscopic methods.

Besides, this work comprises some developments, namely :

- the development of a new method for the synthesis of the chlorinated substrate ;
- the study of reduction reactions of the halogenated epoxy-ketones obtained ;
- and the study of certain aspects of the synthesis and reactivity of bicyclo (3,2,1) oct-3-en-2-one.

B I B L I O G R A P H I E

- (1) E.D. HUGES, Trans. Faraday Soc., 1938, 34, 185.
V. GOLD, J. chem. Soc., 1951, 1430.
- (2) J.C. CHALCHAT, Thèse de Doctorat d'Etat, Clermont-Fd, 1974, N° 191, et références citées.
D.J. BURTON et H.C. KRUTZSCH, J. org. Chem., 1971, 36, 2351, et références citées.
- (3) D. GAUDRY, Thèse de 3e cycle, Clermont-Fd, 1968, N° 116.
- (4) A. BOUTEVILLE, Thèse de 3e cycle, Clermont-Fd, 1970, N° 214.
- (5) M. VERNY et R. VESSIERE, Tetrahedron, 1969, 25, 263.
- (6) M. VERNY, Bull. Soc. chim., 1970, 1946.
- (7) S. DUCHER et A. MICHET, Bull. Soc. chim., 1973, 1037.
- (8) A. MICHET, Thèse de Doctorat d'Etat, Clermont-Fd, 1975, N° 198.
- (9) G. FAUST, Thèse de Docteur-Ingénieur, Clermont-Fd, 1974, N° 69.
- (10) J. CHANEY-RAY et R. VESSIERE, Bull. Soc. chim., 1974, 1661.
- (11) R.A. LE MAHIEU , M. CARSON, D.E. MAYNARD, P. ROSEN et R.W. KIERSTEAD, J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 1664.
- (12) R.L. SOULEN, D.B. CLIFFORD, F.F. CRIM et J.A. JOHNSTON, J. org. Chem., 1971, 36, 3386.
- (13) W.H. MUELLER, J. org. Chem., 1969, 34, 2955.
- (14) C.S. TSAI, U.S. SHAH, H.B. BHARGAVA, R.G. ZAYLKIE et W.H. SHELVER, J. Pharm. Sci., 1972, 61, 229.
A.R. MARTIN et J.F. CAPUTO, J. org. Chem., 1974, 39, 1811.
- (15) K. UNDHEIM et R. LIE, Acta chem. Scand., 1973, 27, 1749.
R. LIE et K. UNDHEIM, J. chem. Soc., Perkin I, 1973, 2049.
- (16) SARNOW, Ann. Chem., 1872, 164, 96.
KAHLBAUM, Chem. Ber., 1879, 12, 2338.
R. FRIEDRICH, Ann. Chem., 1883, 219, 322.
- (17) AGAIN, CARTER et NEY, J. amer. chem. Soc., 1942, 64, 1223.
L.N. OWEN, J. org. Chem., 1945, 385.
- (18) N.H. CROMWELL et R.D. CAMPBELL, J. org. Chem., 1957, 22, 520.
- (19) H. PAULY et H. LIECK, Chem. Ber., 1900, 33, 500.
- (20) M.S. NEWMAN et C.K. DALTON, J. org. Chem., 1965, 30, 4126.
- (21) A. ENGER et J.P. PETE, Bull. Soc. chim., 1975, 1681.
- (22) J.A. DONNELLY et H.J. DORAN, Tetrahedron, 1975, 31, 1565.
- (23) Voir en particulier : J.L. PIERRE, Ann. Chim., 1966, 1, 159.

- (24) R.N. Mc DONALD et P. A. SCHWAB, J. org. Chem., 1964, 29, 2459.
- (25) A.R. MARTIN, S.K. MALLICK et J.F. CAPUTO, J. org. Chem., 1974, 39, 1808.
- (26) N.H. CROMWELL et M.C. Mc MASTER, J. org. Chem., 1967, 32, 2145 et nombreux travaux antérieurs de N.H. CROMWELL et Col.
- (27) D.L. GARLING et N.H. CROMWELL, J. org. Chem., 1973, 38, 654.
- (28) H. INOKAWA, Bull. chem. Soc. Jap., 1964, 37, 568.
- (29) A.B. TURNER, H.W. HEINE, I. IRVING et J.B. BUSCH, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 1050.
R.E. LUTZ, T. AMACKER, S.M. KING et N.H. SHEARER, J. org. Chem., 1950, 15, 181.
- (30) G. BOUTEVILLE, Y. GELAS-MIALHE et R. VESSIERE, Bull. Soc. chim., 1971, 3264.
- (31) H. MOUREU, P. CHOVIN et L. PETIT, Bull. Soc. chim., 1955, 1573.
- (32) L. PETIT et P. TOURATIER, Bull. Soc. chim., 1968, 1136.
- (33) F.G. WEBER et C. BANDLOW, Z. Chem., 1973, 13, 467.
- (34) T. WAGNER-JAUREGG et L. ZIRNGIBL, Ann. Chem., 1963, 668, 30, et travaux antérieurs.
- (35) K.D. GUNDERMANN, G. HOLTSMANN, H.J. ROSE et H. SCHLUZE, Chem. Ber., 1960, 93, 1632.
M. PROSTENIK, N.P. SALZMAN et H.E. CARTER, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 1856.
J.A. DEYRUP et C.L. MOYER, J. org. Chem., 1970, 35, 3424.
- (36) G. L'ABBE et A. HASSNER, J. org. Chem., 1971, 36, 258.
T. SASAKI, K. KANEMATSU et M. MURATA, Tetrahedron, 1972, 28, 2383.
- (37) J. KLEIN et S. ZITRIN, J. org. Chem., 1970, 35, 666.
- (38) T. TSURUTA et Y. KAWAKAMI, Tetrahedron, 1973, 29, 1173.
- (39) A.S. SOPOVA, O.I. YURCHENKO, U.V. PEREKALIN et T.G. TKHOR, J. org. Chem. (USSR), 1971, 7, 828.
- (40) G. FAUST, M. VERNY et R. VESSIERE, C.R. Acad. Sci., 1975, 281, série C, 239.
- (41) G.B. PAYNE et M. ROSS JOHNSON, J. org. Chem., 1968, 33, 1285.
- (42) P. BRUN et B. WAEGELL, Bull. Soc. chim., 1972, 769.
- (43) B. CHEMINAT, C.R. Acad. Sci., 1975, 280, série C, 393.
- (44) B. CHEMINAT et B. MEGE, C.R. Acad. Sci., 1973, 277, série C, 587.
- (45) B. CHEMINAT et B. MEGE, C.R. Acad. Sci., 1974, 278, série C, 303.
- (46) B. CHEMINAT et B. MEGE, C.R. Acad. Sci., 1974, 278, série C, 977.

- (47) B. CHEMINAT et B. MEGE, Bull. Soc. chim., 1974, 1638.
- (48) B. CHEMINAT et B. MEGE, Bull. Soc. chim., 1974, 2233.
- (49) B. CHEMINAT et B. MEGE, C.R. Acad. Sci., 1974, 279, série C, 291.
- (50) B. CHEMINAT et B. MEGE, Bull. Soc. chim., 1975, 1691.
- (51) B. CHEMINAT et B. MEGE, C.R. Acad. Sci., 1975, 280, série C, 1003.
- (52) B. CHEMINAT et B. MEGE, Bull. Soc. chim., à paraître.
- (53) B. CHEMINAT et B. MEGE, soumis au Bull. Soc. chim..
- (54) W.R. MOORE, W.R. MOSER et J.E. LA PRADE, J. org. Chem., 1963, 28, 2200.
- (55) E.V. DEHMLow, Tetrahedron, 1972, 28, 175.
- (56) H. TANIDA, K. TORI et K. KITAHONOKI, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 3212.
- (57) J.W. ROSENTHAL et S. WINSTEIN, Tetrahedron Letters, 1970, 2683.
Z. GOLDSCHMIDT et U. GUTMAN, Tetrahedron, 1974, 30, 3327.
L. BILLET et G. DESCOTES, Bull. Soc. chim., 1971, 2617.
- (58) H. HEANEY, J.H. HOLLINSHEAD, G.W. KIRBY, S.V. LEY et R.P. SHARMA, K.W. BENTLEY, J. chem. Soc., Perkin I, 1973, 1840.
- (59) V.A. BARKHASH et Col., Zh. Org. Khim., 1973, 9 (11), 2273, 2281 et 2288, et travaux antérieurs.
- (60) L. GHOSEZ, P. LAROCHE et G. SLINCKX, Tetrahedron Letters, 1967, 2767.
- (61) P.F. RANKEN, B.J. HARTY, L. KAPICAK et M.A. BATTISTE, Synthetic Communications, 1973, 3 (4), 311.
- (62) K. RANGANAYAKULU et R.K. BROWN, J. org. Chem., 1974, 39, 3941.
- (63) C.R. JOHNSON et F.L. BILLMANN, J. org. Chem., 1971, 36, 855.
- (64) B.P. THILL et H.S. AARON, J. org. Chem., 1968, 33, 4376.
- (65) N. DENNIS, A.R. KATRITZKY, T. MATZUO et S.K. PARTON, Y. TAREUCHI, J. chem. Soc., Perkin I, 1974, 746.
T. SASAKI, K. KANEMATSU, K. HAYAKAWA et M. UCHIDE, J. chem. Soc., Perkin I, 1972, 2751.
- (66) R. FURSTOSS, G. ESPOSITO, P. TEISSIER et B. WAEGELL, Bull. Soc. chim., 1974, 2485.
- (67) A.R. KATRITZKY et Y. TAKEUCHI, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 4134.
R. NOYORI, Y. BABA et Y. HAYAKAWA, J. amer. chem. Soc., 1974, 96, 3336.
S.J. DAUM, C.M. MARTINI, R.K. KULLNIG et R.L. CLARKE, J. org. Chem., 1972, 37, 1665.
- (68) P. TEISSEIRE et M. PLATTIER, W. WOJNAROWSKI et G. OURISSON, Bull. Soc. chim., 1966, 2749.

- (69) W. WOJNAROWSKI et G. OURISSON, Bull. Soc. chim., 1967, 219.
- (70) S.P. ACHARYA et H.C. BROWN, J. org. Chem., 1970, 35, 196.
- (71) A.J. BAKER, J. BROWN et R.A. RAPHAEL, J. chem. Soc., Perkin I, 1972, 1256.
- (72) P.S. MANCHAND, J.D. WHITE, H. WRIGHT et J. CLARDY, J. amer. chem. Soc., 1973, 95, 2705.
- (73) J.D. CONNOLLY, A.E. HARDING et I.M.S. THORNTON, J. chem. Soc., Perkin I, 1974, 2487.
- (74) K.W. BENTLEY, H.P. CROCKER et R. WALSER, W. FULMOR et G.O. MORTON, J. chem. Soc., C, 1969, 2225.
- (75) Novo Terapentisk Laboratorium A/S Dan. 90.397. [cf. C.A., 1962, 56, P.10166b].
- (76) J.B. SIEJA, J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 2481.
- (77) R.R. SAUERS et R.J. TUCKER, J. org. Chem., 1963, 28, 876.
- (78) C.W. JEFFORD, B. WAEGELL et K.C. RAMEY, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 2191.
C.W. JEFFORD, J. GUNSHER et K.C. RAMEY, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 4384.
C.W. JEFFORD et K.C. RAMEY, Tetrahedron, 1968, 24, 2927.
- (79) N.L. ALLINGER, M.T. TRIBBLE, M.A. MILLER et D.H. WERTZ, J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 1637.
J. FOURNIER et B. WAEGELL, Tetrahedron, 1972, 28, 3407.
J. FOURNIER et B. WAEGELL, Bull. Soc. chim., 1973, 1599.
A.J. BARETTA, J.P. ZAHRA, B. WAEGELL et C.W. JEFFORD, Tetrahedron, 1972, 26, 15.
- (80) M. MORARU et G.M. BENEDIKT, Rev. Roum. Chim., 1974, 19, 877.
- (81) E.M. ENGLER, J.D. ANDOSE et P.v.R. SCHLEYER, J. amer. chem. Soc., 1973, 95, 8005.
- (82) B. WAEGELL et C.W. JEFFORD, Bull. Soc. chim., 1964, 844.
- (83) J.G. DUROCHER et H. FAVRE, Can. J. Chem., 1964, 42, 260.
- (84) H. LUND et J. BJERRUM, Ber., 1931, 64, 210.
- (85) R.H. MANSKE, J. amer. chem. Soc., 1931, 53, 1106.
- (86) J.A. RIDDICK et W.B. BUNGER, Organic Solvents, Physical Properties and Methods of Purification. Techniques of Chemistry, A. WEISSBERGER Edit., Wiley Interscience, New-York, London, Sydney, Toronto, 1970.
- (87) Pour des mises au point traitant des carbènes, voir :
P. MIGINIAC, Bull. Soc. chim., 1962, 2000.
W.E. PARHAM et E.E. SCHWEIZER, Organic Reactions, J. Wiley and Sons Inc., New-York, London, 1963, 13, 55-90.
W. KIRMSE, Carbene Chemistry, Academic Press, New-York, 1971.
- (88) R. BARLET et Y. VO-QUANG, Bull. Soc. chim., 1969, 3729.

- (89) J. SONNENBERG et S. WINSTEIN, J. org. Chem., 1962, 27, 748.
C.B. REESE et A. SHAW, Chem. Commun., 1972, 271, et travaux antérieurs de C.B. REESE.
- (90) W.M. WAGNER, H. KLOOSTERZIEL et S. Van der VEN, Recl. Trav. chim. Pays-Bas, 1961, 80, 740.
- (91) C.W. JEFFORD, Proc. chem. Soc., 1963, 64.
- (92) L. GHOSEZ et P. LAROCHE, Proc. chem. Soc., 1963, 90.
- (93) E. BERGMAN, J. org. Chem., 1963, 28, 2210.
- (94) R.C. de SELMS et C.M. COMBS, J. org. Chem., 1963, 28, 2206.
- (95) G. SCHROEDER, Angew. Chem., 1963, 75, 722.
E. VOGEL et H.D. ROTH, Angew. Chem., Int. Ed., 1964, 3, 228.
- (96) W. KRAUS, Ber., 1964, 97, 2719.
- (97) C.W. JEFFORD, S. MAHAJAN, J. WASLYN et B. WAECELL, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 2183.
- (98) T.J. LOGAN, Organic Synthesis, 1966, 46, 98.
- (99) C.W. JEFFORD, J. GUNSHER, D.T. HILL, P. BRUN, J. LEGRAS et B. WAECELL, Organic Synthesis, 1971, 51, 60.
- (100) W. KRAUS, G. KLEIN, H. SADLO et W. ROTHEN-WÖHRER, Synthesis, 1972, 485.
- (101) Voir notamment : C.W. JEFFORD, Chimia, 1970, 3, 311.
- (102) J. MEINWALD et N.J. HUDAK, Organic Synthesis, 1957, 37, 65.
- (103) W. Von E. DOERING et A.K. HOFFMAN, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 6162.
- (104) W.M. WAGNER, Proc. chem. Soc., 1959, 229.
L.F. FIESER et M. FIESER, Reagents for Organic Synthesis, J. Wiley and Sons Inc., New-York, London, Sydney, 1967, 1107.
- (105) D. SEYFERTH, Accounts of Chem. Res., 1972, 5, 65.
- (106) W.E. PARHAM et E.E. SCHWEIZER, J. org. Chem., 1959, 24, 1733.
- (107) M. MAKOSZA et W. WAWRZYNIOWICZ, Tetrahedron Letters, 1969, 4659.
G.C. JOSHI, N. SINGH et L.M. PANDE, Tetrahedron Letters, 1972, 1461.
- (108) L.A. CARPINO, J. org. Chem., 1970, 35, 3972.
I.M. GOLDMAN, J. org. Chem., 1969, 34, 1979.
- (109) K.C. BOWDEN, I.M. HEILBRON, E.R.H. JONES et B.C.C. WEEDON, J. chem. Soc., 1946, 39.
- (110) A.J. BIRCH, J.M.H. GRAVES et J.B. SIDDALL, J. chem. Soc., 1963, 4234.
W.E. PARHAM et M.D. BHAVSAR, J. org. Chem., 1964, 29, 1575.
A. BLADE-FONT, Bull. Soc. chim., 1964, 419.

- (111) J. LEVISALLES, G. TEUTSCH et I. TKATCHENKO, Bull. Soc. chim., 1969, 3194.
- (112) W.F. JOHNS et K.W. SALAMON, J. org. Chem., 1971, 36, 1952.
- (113) M. OHNO, Tetrahedron Letters, 1963, 1753.
U.K. PANDIT et S.A.G. de GRAAF, Chem. Commun., 1970, 381.
- (114) G. STORK, M. NUSSIM et B. AUGUST, Tetrahedron, Suppl. 8, Part I, 105.
A.K. YAGoub et G.M. ISKANDER, J. chem. Soc., Perkin I, 1975, 1043.
- (115) J.S. Mc CONAGHY et J.J. BLOOMFIELD, J. org. Chem., 1968, 33, 1952.
- (116) KLEINFELTER et SCHLEYER, Organic Synthesis, 1962, 42, 79.
C.F. WILCOX, M. SEXTON et M.F. WILCOX, J. org. Chem., 1963, 28, 1079
- (117) R.C. de SELMS et T.W. LIU, Tetrahedron, 1967, 23, 1479.
- (118) J.F. STEPHEN et E. MARCUS, J. org. Chem., 1969, 34, 2535.
- (119) J. WOLINSKY, D. CHAN et R. NOVAK, Chem. and Ind., 1965, 720.
S.A.G. de GRAAF et U.K. PANDIT, Tetrahedron, 1973, 29, 2141 et 4263.
- (120) Molecular Rearrangements, P. de MAYO Edit., Interscience Publishers,
a division of J. Wiley and Sons, New-York, London, 1967.
- (121) W.C. WILDMAN et D.R. SAUNDERS, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 946.
- (122) H.L. GOERING, R.W. GREINER et M.F. SLOAN, J. amer. chem. Soc., 1961, 83,
1391.
H.L. GOERING et M.F. SLOAN, J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 1992.
H.L. GOERING et D.L. TOWNS, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 2295.
- (123) R.R. SAUERS, R.A. PARENT et H.M. HOW, Tetrahedron, 1965, 21, 2907.
- (124) R.R. SAUERS, Tetrahedron Letters, 1961, 146.
- (125) R.R. SAUERS et P.E. SONNET, Tetrahedron, 1964, 20, 1029.
- (126) J.T. LUMB et G.H. WHITHAM, Tetrahedron 1965, 21, 499.
- (127) J. FICINI et A. MAUJEAN, Bull. Soc. chim., 1972, 4395.
- (128) R.L. CARGILL, A.M. FOSTER, J.J. GOOD et F.K. DAVIS, J. org. Chem., 1973,
38, 3829.
- (129) P. NEDENSKOV, H. HEIDE et N. CLOUSON-KASS, Acta chem. scand., 1962, 16, 246.
- (130) H. KRIEGER, Suomen Kemistil., 1962, 35B, 136 (cf. C.A., 1963, 58, 5535).
- (131) C.W. JEFFORD et E. HUANG-YEN, Tetrahedron Letters, 1966, 4477.
- (132) J.R. GILMORE et J.M. MELLOR, J. chem. Soc., C, 1971, 2355.
T. SAKAI, Tetrahedron Letters, 1973, 347.
- (133) R.R. SAUERS, H.M. HOW et H. FEILICH, Tetrahedron, 1965, 21, 983.
- (134) H.L. GOERING et U. MAYER, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 3753.

- (135) D.B. DENNEY, R. NAPIER et A. CAMMARATA, J. org. Chem., 1965, 30, 3151.
- (136) H. KRIEGER et E. KUUSELA, Suomen Kemistil., 1961, 34, 124.
- (137) C.W. SHOPPEE, S.K. ROY et B.S. GOODRICH, J. chem. Soc., 1961, 1583.
- (138) K. TSUDA, E. OHKI et S. NOZOE, J. org. Chem., 1963, 28, 783.
- (139) B. CHEMINAT et B. MEGE, résultats non publiés.
- (140) N. THOAI, Bull. Soc. chim., 1964, 1544.
J. KOSSANYI, Bull. Soc., chim., 1965, 714.
E. TOUBOUL, F. WEISBUCH et J. WIEMANN, Bull. Soc. chim., 1967, 4291 et travaux antérieurs.
- (141) H.O. HOUSE, L.E. HUBER et M.J. UMEN, J. amer. chem. Soc., 1972, 94, 8471.
- (142) J. GRIMSHAW et H.R. JUNEJA, J. chem. Soc., Perkin I, 1972, 2529.
- (143) R.T. LA LONDE, J.Y. DING et M.A. TOBIAS, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 6651.
- (144) L. BELLAMY, Infrared spectra of complex molecules, J. Wiley and Sons Ed. New-York, 1962, 23.
- (145) R.G. PETROVA, R.K. FREIDLINA, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim., 1970, 1574 (Edition anglaise : p. 1483).
- (146) G. FAUST, M. VERNY et R. VESSIERE, C.R. Acad. Sci., 1975, 281, série C, 193.
- (147) L.D. MARKLEY, J. org. Chem., 1973, 38, 3417.
- (148) M.C. VERPLOEGH, L. DONK, H.J.T. BOS et W. DRENTH, Recl. Trav. chim. Pays-Bas, 1971, 90, 765.
- (149) M. OKI, W. FUNAKOSHI et A. NAKAMURA, Bull. chem. Soc. Japan, 1971, 44, 828.
- (150) J. HILL, J. chem. Soc., C, 1970, 462.
- (151) M. VERNY, Bull. Soc. chim., 1970, 1942.
- (152) Y. AUFAUVRE, M. VERNY et R. VESSIERE, Bull. Soc. chim., 1973, 1373.
- (153) W.E. PARHAM, Synthesis and Reactions in Organic Chemistry, J. Wiley and Sons Inc., New-York, London, Sydney, Toronto, 1970, 342.
R.N. RING, G.C. TESORO et D.R. MOORE, J. org. Chem., 1967, 32, 1091.
- (154) G. SOSNOVSKY, Free Radical Reactions in Preparative Organic Chemistry, Mc Millan, 1964, 66.
- (155) Pour des mises au point sur les "shift reagents", voir :
M.R. PETERSON et G.H. WAHL, J. chem. Educ., 1972, 49, 790.
J.P. BEGUE, Bull. Soc. chim., 1972, 2073.
Nuclear Magnetic Resonance Shift Reagents, R.E. SIEVERS Edit., Academic Press Inc., New-York and London, 1973.
A.F. COCKERILL, G.L.O. DAVIES, R.C. HARDEN et D.M. RACKHAM, Chem. Rev., 1973, 73, 553.

- (156) N.S. BHACCA et D.H. WILLIAMS, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Holden-Day Inc., San-Francisco, Calif. 1964, 80.
A.C. HUITRIC, J.C. CARR, W.F. TRAGER et B.J. NIST, Tetrahedron, 1963, 19, 2145, et références citées.
F.A.L. ANET, J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 1053.
- (157) R. NOUGUIER et J.M. SURZUR, Bull. Soc. chim., 1973, 2399.
- (158) M. KARPLUS, J. chem. Phys., 1959, 30, 11.
P. TESSEIRE, A. GALFRE, M. PLATTIER et B. CORBIER, Recherches, 1966, N° 15, 52.
- (159) Pour une revue sur les couplages à longue distance, voir : J. STERNHELL, Rev. of Pure and Applied Chem., 1964, 14, 15.
- (160) A. RASSAT, C.W. JEFFORD, J.M. LEHN et B. WAEGELL, Tetrahedron Letters, 1964, 233.
C.W. JEFFORD et B. WAEGELL, Molecular Relaxation Processes, Chem. Soc. Spec. Publ. N° 20, 166, 105.
- (161) J.P. ZAHRA, J. CASANOVA et B. WAEGELL, R. GASSEND, C.W. JEFFORD, Bull. Soc. chim., 1974, 2247.
- (162) N.H. WERSTIUK, R. TAILLEFER, R.A. BELL et B.G. SAYER, Can. J. Chem., 1972, 50, 2146.
- (163) H.M. Mc CONNELL et R.E. ROBERTSON, J. chem. Phys., 1958, 29, 1361.
- (164) M.L. MARTIN et G.J. MARTIN, Bull. Soc. chim., 1966, 2117.
- (165) R.M. DODSON, P.B. SOLLMAN et J.R. DEASON, J. org. Chem., 1965, 30, 2009.
- (166) W.R. VAUGHAN et R. CAPLE, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 4928.
- (167) E. TOROMANOFF, Bull. Soc. chim., 1962, 708.
- (168) C.W. JEFFORD, U. BURGER et F. DELAY, Helv. chim. Acta, 1973, 56, 1083.
P. BRUN, J. CASANOVA, C. LEPRINCE et B. WAEGELL, Tetrahedron Letters, 1974, 3979.
- (169) B.C. CANTELLO, J.M. MELLOR et C.F. WEBB, J. chem. Soc., Perkin II, 1974, 22.
- (170) E. CAMPAIGNE, Organic Sulfur Compounds, N. KHARASCH Edit., Pergamon Press, 1961, 1, Chap. 14, pp. 138-140.
M. BRINK et E. LARSSON, Tetrahedron, 1970, 26, 1747.
- (171) F. JOHNSON et S.K. MALHOTRA, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 5492.
- (172) R.N. JONES, D.A. RAMSAY, F. HERLING et K. DOBRINER, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 2828.
R.N. JONES, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 4839.
- (173) E.J. COREY et H.J. BURKE, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 5418, et travaux antérieurs.
- (174) N.L. ALLINGER, J. ALLINGER, L.A. FREIBERG, R.F. CZAJA et N.A. LE BEL, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 5877, et travaux antérieurs.

- (175) M. AVRAM et G.D. MATEESCU, La Spectroscopie Infrarouge et ses applications en chimie organique, Dunod, Paris, 1970, 470.
- (176) J. CANTACUZENE, J. PETRISSANS et DANG-QUOC-QUAN, Tetrahedron Letters, 1967, 2543.
- (177) E.J. COREY, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 2301 et 3297.
- (178) G.M. UNDERWOOD, C.T. WATTS et C.A. KINGSBURY, J. org. Chem., 1973, 38, 1553.
- (179) G.M. UNDERWOOD, A.K. CHAN, T. GREEN, C.T. WATTS et C.A. KINGSBURY, J. org. Chem., 1973, 38, 2735.
- (180) V. HACH, J. org. Chem., 1971, 36, 2568.
- (181) S. WINSTEIN, E. GRUNWALD, R.E. BUCKLES et C. HANSON, J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 816.
- (182) S. WINSTEIN et E. GRUNWALD, J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 828.
P.D. BARTLETT et C.G. SWAIN, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 1406.
R.C. FUSON et A.J. SPEZIALE, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 1582, et travaux antérieurs.
C.S. MARVEL et E.D. WEIL, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 61.
W.E. PARHAM, J. HEBERLING et H. WYNBERG, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 1169.
K.D. GUNDERMANN, Angew. Chem., Int. Ed., 1963, 2, 674.
S.J. CRISTOL, R. CAPLE, R.M. SEQUEIRA et L.O. SMITH, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 5679.
- (183) H.L. GOERING et K.L. HOWE, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 6542, et travaux antérieurs.
- (184) W.A. SMIT, M.Z. KRIMER et E.A. VOROB'EVA, Tetrahedron Letters, 1975, 2451.
- (185) Pour une revue sur les réactions de solvolysé assistées anchimériquement, voir : B. CAPON, Quart. Rev., Chem. Soc., 1964, 18, 45.
- (186) C.W. JEFFORD, J. GUNSHER et B. WAEGELL, Tetrahedron Letters, 1965, 3405.
- (187) D.C. OWSLEY, G.K. HELMKAMP et S.N. SPURLOCK, J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 3606, et travaux antérieurs.
D.C. OWSLEY, G.K. HELMKAMP et M.F. RETTIG, J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 5239.
- (188) G.H. SCHMID et P.H. FITZGERALD, J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 2547.
- (189) D.N. JONES, J. BLENKINSOPP, A.C.F. EDMONDS, E. HELMY et R.J.K. TAYLOR, J. chem. Soc., Perkin I, 1973, 2602.
- (190) W.A. THALER, W.H. MUELLER et P.E. BUTLER, J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 2069.
- (191) H. CHARTIER, Bull. Soc. chim., 1972, 2887.
- (192) N. KHARASCH et C.N. YIANNIOS, J. org. Chem., 1964, 29, 1190.
D.S. CAMPBELL et D.S. HOGG, J. chem. Soc., 1965, 5887.
- (193) N. KHARASCH et S.J. ASSONY, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 1081.

- (194) W.H. MUELLER et P.E. BUTLER, J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 2075.
- (195) J. LEVISALLES, Bull. Soc. chim., 1960, 551.
- (196) D.H.R. BARTON, J. chem. Soc., 1953, 1027.
D.H.R. BARTON et R.C. COOKSON, Quart. Rev., 1956, 10, 44.
- (197) R.E. PARKER et N.S. ISAACS, Chem. Rev., 1959, 59, 737.
- (198) J. VALLS et E. TOROMANOFF, Bull. Soc. chim., 1961, 760.
- (199) A. HASSNER et C. HEATHCOCK, J. org. Chem., 1965, 30, 1748.
- (200) D.J. CRAM, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 3884.
H.J. HAVLIK et N. KHARASCH, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 1207, et travaux antérieurs.
W.H. MUELLER et P.E. BUTLER, J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 2866.
- (201) P. CROUZET, E. LAURENT-DIEUZEIDE et J. WYLDE, Bull. Soc. chim., 1968, 1463, et références citées.
- (202) A. MARQUET, J. JACQUES et B. TCHOUBAR, Bull. Soc. chim., 1965, 511.
- (203) A.J. BARETTA, C.W. JEFFORD et B. WAEGELL, Bull. Soc. chim., 1970, 3899.
- (204) H. KWART et R.W. BODY, J. org. Chem., 1965, 30, 1188.
- (205) W.J. MIDDLETON, J. org. Chem., 1966, 31, 3731.
A. SCHÖNBERG et G. FRESE, Chem. Ber., 1963, 96, 2420.
- (206) P.D. READIO et P.S. SKELL, J. org. Chem., 1966, 31, 759.
N.A. LE BEL, R.F. CZAJA et A. de BOER, J. org. Chem., 1969, 34, 3112.
J.F. KING, K. ABIKAR, D.M. DEAKEN et R.G. PEWS, Canad. J. Chem., 1968, 46, 1.
- (207) G.M. BEVERLY, D.R. HOGG et J.H. SMITH, Chem. Ind. (London), 1968, 1403.
- (208) J. SICHER, F. SIPOS et M. TICHY, Coll. Czech. Chem. commun., 1961, 26, 847.
- (209) C.L. STEVENS, T.A. TREAT et P. MADHAVAN-PILLAI, J. org. Chem., 1972, 37, 2091.
- (210) P. RAYNOLDS, S. ZONNEBELT, S. BAKKER et R.M. KELLOG, J. amer. chem. Soc., 1974, 96, 3146.
- (211) J. SEYDEN-PENNE, Bull. Soc. chim., 1968, 3871.
- (212) R.G. PEARSON et J. SÖNGSTADT, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 1827, et travaux antérieurs.
J.L. KICE et G.B. LARGE, J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 4069.
- (213) W.A. THALER, J. org. Chem., 1969, 34, 871.
C.L. WILKINS et T.W. REGULSKI, J. amer. chem. Soc., 1972, 94, 6016.
- (214) J. WOLINSKY, J. org. Chem., 1961, 26, 704.

- (215) M. MOHANAKRISHNAN, S.R. TAYAL, R. VAIDYANA et D. DEVAPRABHAKARA, *Tetrahedron Letters*, 1972, 2871.
P.K. FREEMAN et T.A. HARDY, *Tetrahedron Letters*, 1973, 3317.
A.T. BOTTINI et B. ANDERSON, *Tetrahedron Letters*, 1973, 3321.
- (216) J.J. BRUNET, B. FIXARI et P. CAUBERE, *Tetrahedron*, 1974, 30, 2931.
A.T. BOTTINI et L.L. HILTON, *Tetrahedron*, 1975, 31, 2003.
- (217) J. MOSKAL, *Synthesis*, 1975, 380.
- (218) R. BRESLOW, *Organic Reaction Mechanisms*, W.A. Benjamin Inc., New-York, 1965.
- (219) P.L. PAUSON, *Chem. Rev.*, 1955, 9.
E.J. FORBES, D.C. WARRELL et W.J. FRY, *J. chem. Soc., C*, 1967, 1693.
- (220) H. BODOT, J. DELHOSTE, E. DIEUZEIDE, J. JULIEN et J. WYLDE, *Bull. Soc. chim.*, 1960, 1386, et travaux ultérieurs.
- (221) A. AUMELAS, A. CASADEVALL, E. CASADEVALL et C. LARGEAU, *Tetrahedron*, 1974, 30, 3897.
- (222) A. MARCOU, W. CHODKIEWICZ et P. CADIOT, *Bull. Soc. chim.*, 1967, 2429.
- (223) B. TCHOUBAR, *Bull. Soc. chim.*, 1955, 1363, et références citées.
- (224) A.S. KENDE, *Organic Reactions*, 1960, 11, 261, et références citées.
- (225) A.T. ROWLAND, *J. org. Chem.*, 1962, 27, 1135.
- (226) J.W. WILT et R.E. RASMUSSEN, *J. org. Chem.*, 1975, 40, 1031.
- (227) Pour une mise au point récente sur le réarrangement de FAVORSKII, voir :
A.A. AKHREM, T.K. USTYNYUK et Y.A. TITOV, *Russ. Chem. Rev.*, 1970, 39, 732.
- (228) H. PATEL et G. HITE, *J. org. Chem.*, 1965, 30, 4336.
- (229) C.A. GROB et P.W. SCHIESS, *Angew. Chem.*, 1967, 6, 1.
J. WOLINSKY et R.O. HUTCHINS, *J. org. Chem.*, 1972, 37, 3294.
- (230) E. WEITZ et A. SCHEFFER, *Ber.*, 1921, 54, 2344.
- (231) R.L. WASSON et H.O. HOUSE, *Organic Syntheses*, 1957, 37, 58.
- (232) H.O. HOUSE et R.S. RO, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, 80, 2428.
- (233) W.M. HOEHN, *J. org. Chem.*, 1958, 23, 929.
- (234) D.H. ROSENBLATT et G.H. BROOME, *J. org. Chem.*, 1963, 28, 1290.
- (235) M.E. KUEHNE et J.A. NELSON, *J. org. Chem.*, 1970, 35, 161, et références citées.
- (236) H. NEWMAN, *J. org. Chem.*, 1970, 35, 3990.
- (237) J.L. FINAR et S.Z. MAHMUD, *J. chem. Soc., C*, 1971, 2534.
- (238) H. KROPF et M. BALL, *Tetrahedron*, 1972, 28, 1391.

- (239) G.B. PAYNE et P.H. WILLIAMS, J. org. Chem., 1961, 26, 651.
G.B. PAYNE, J. org. Chem., 1961, 26, 663.
- (240) M. IGARASHI et H. MIDORIKAWA, J. org. Chem., 1967, 32, 3399.
- (241) A. ROBERT et A. FOUCAUD, Bull. Soc. chim., 1969, 4528, et références citées.
- (242) H. NEWMAN et R.B. ANGIER, Chem. commun., 1969, 369.
- (243) B. ZWANENBURG et J. TERWIEL, Tetrahedron Letters, 1970, 935.
- (244) G.B. PAYNE et P.H. WILLIAMS, J. org. Chem., 1959, 24, 54.
Y. LIWSCHITZ, Y. RARINSOHN et D. PERERA, J. chem. Soc., 1962, 1116.
- (245) C.A. BUNTON et G. MINKOFF, J. chem. Soc., 1949, 665.
H.E. ZIMMERMAN, L. SINGER et B.S. THYAGARAJAN, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 108.
- (246) D.L. COFFEN et D.G. KORZAN, J. org. Chem., 1971, 36, 390.
- (247) R.E. LUTZ et J.O. WEISS, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 1814, et travaux antérieurs.
H.H. WASSERMAN et N.E. AUBREY, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 590, et travaux antérieurs.
- (248) N.C. YANG et R.A. FINNEGAN, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 5845.
- (249) K. SCHANK, J.H. FELZMANN et M. KRATZSCH, Chem. Ber., 1969, 102, 388.
- (250) G.R. PETTIT, R.J. QUINN, T.H. SMITH et P. BROWN, C.C. CHENG, D.E. O'BRIEN, W.J. HAGGERTY et O.L. SALERNS, J. org. Chem., 1972, 37, 2789.
- (251) J. AUERBACH, T. IPAKTCHI et S.M. WEINREB, Tetrahedron Letters, 1973, 4561.
- (252) Y. KISHI, M. ARATANI, H. TANINO, T. FUKUYAMA et T. GOTO, Chem. commun., 1972, 74.
V.R. VALENTE et J.L. WOLFHAGEN, J. org. Chem., 1966, 31, 2509.
D.L. Mc PEEK, P.S. STARCHER et B. PHILLIPS, J. amer. Chem. Soc., 1959, 81, 680.
- (253) H. HART, M. VERMA et I. WANG, J. org. Chem., 1973, 38, 3418.
- (254) L.P. WITNAUER et D. SWERN, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 3364.
F.J. JULIETI, J.F. Mc GHIE, B.L. RAO, W.A. ROSS et W.A. CRAMP, J. chem. Soc., 1960, 4514.
- (255) R.C. FUSON et R. JOHNSON, J. amer. chem. Soc., 1946, 68, 1668.
C. SCHAEER, Helv. chim. Acta, 1958, 41, 560 et 614.
S. MARMOR, J. org. Chem., 1963, 28, 250.
A. ROBERT et A. FOUCAUD, Bull. Soc. chim., 1969, 2531, et références citées.
- (256) C.O. GUSS et R. ROSENTHAL, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 2549, et références citées.
- (257) P. BARET, J.L. PIERRE et R. HEILMANN, Bull. Soc. chim., 1967, 4735.

- (258) J. CHOPIN et P. DURVAL, Bull. Soc. chim., 1965, 3350.
E.P. OLIVETTO, C. GEROLD et E.B. HERSHBERG, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 3596.
- (259) Pour une mise au point sur l'oxydation de BAYER-VILLIGER, voir : C.H. HASSALL, Organic Reactions, 1957, 9, 73.
- (260) M. GORODETSKY, N. DANIELI et Y. MAZUR, J. org. Chem., 1967, 32, 760, et références citées.
E. WENKERT et M. RUBIN, Nature, 1952, 25, 708.
- (261) S.D. LEVINE, J. org. Chem., 1966, 31, 3189.
- (262) H.O. HOUSE et R.L. WASSON, J. org. Chem., 1957, 22, 1157.
R.D. TEMPLE, J. org. Chem., 1970, 35, 1275.
- (263) J. VILLIERAS et N. FERRACUTTI, Bull. Soc. chim., 1970, 2699.
- (264) J. VILLIERAS, P. COUTROT et J.C. COMBRET, C.R. Acad. Sci., 1970, 270, série C, 1250.
P. COUTROT, Bull. Soc. chim., 1974, 1965 et 1971.
- (265) J. VILLIERAS, B. CASTRO et N. FERRACUTTI, Bull. Soc. chim., 1970, 1450.
- (266) E. ELKIK et M. LE BLANC, Bull. Soc. chim., 1971, 871.
- (267) P. COUTROT, J.C. COMBRET et J. VILLIERAS, Tetrahedron Letters, 1971, 1553.
- (268) R.N. Mc DONALD, Mechanisms of Molecular Migrations, B.S. THYAGARAJAN Edit., Wiley-Interscience, New-York, London, Sydney, Toronto, 1971, 3, 67-107.
- (269) Pour une mise au point récente sur la chimie des époxy-cétones, voir :
T. IIZUKA, Yuki Gosei Kajaku Kyokaisi, 1973, 31, 271 (langue japonaise ; 124 réf. en anglais).
- (270) W.J. JOHNS, J. org. Chem., 1971, 36, 2391.
- (271) J.G. BURR et M.J.S. DEWAR, J. chem. Soc., 1954, 1201.
- (272) D.R. DALTON, V.P. DUTTA et D.C. JONES, J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 5498.
- (273) R.G. CARLSON et R. ARDON, J. org. Chem., 1971, 36, 216.
- (274) B. MEKLATI et Y. BESSIERE-CHRETIEN, Bull. Soc. chim., 1972, 3133.
- (275) E. KLEIN et G. OHLOFF, Tetrahedron, 1963, 19, 1091.
- (276) H.B. HENBEST et W.J. JACKSON, J. chem. Soc., C, 1967, 2459.
- (277) N.S. BHACCA et D.H. WILLIAMS, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Holden-Day Inc., San-Francisco, Calif., 1964, 159-181.
- (278) K. TORI, K. AONO, K. KITAHONOKI, R. MUNEYUKI, Y. TAKANO, H. TANIDA et T. TSUJI, Tetrahedron Letters, 1966, 2921.

- (279) C.W. JEFFORD et R.T. MEDARY, Tetrahedron, 1967, 23, 4123.
- (280) A.B. TURNER, R.E. LUTZ, N.S. Mc FARLANE et D.W. BOYKIN, J. org. Chem., 1971, 36, 1107.
D.H. WILLIAMS, J. RONAYNE, H.W. MOORE et H.P. SHELDEN, J. org. Chem., 1968, 33, 998.
- (281) P. LASZLO, Progress in NMR spectroscopy, Pergamon Press, 1967, 3, 231.
- (282) H. TADA et Y.K. SAWA, J. org. Chem., 1968, 33, 3347.
- (283) J.A. CHONG et J.R. WISEMAN, J. amer. chem. Soc., 1972, 94, 8627.
L.A. PAQUETTE, I.R. DUNKIN, J.P. FREEMAN et P.S. STORM, J. amer. chem. Soc., 1972, 94, 8124.
- (284) M. NEEMAN et J.S. O'GRODNICK, Tetrahedron Letters, 1972, 783.
- (285) I. LAOS, J. org. Chem., 1967, 32, 1409.
- (286) M.A. TOBIAS, J.G. STRONG et R.P. NAPIER, J. org. Chem., 1970, 35, 1709.
- (287) D.F. O'BRIEN et J.W. GATES, J. org. Chem., 1965, 30, 2593.
A.G. SCHULTZ et D.S. KASHDAN, J. org. Chem., 1973, 38, 3814.
- (288) G.H. WHITHAM et J.A.F. WICKRAMASINGHE, J. chem. Soc., C, 1968, 338.
- (289) T.M. DAWSON, P.S. LITTLEWOOD, B. LYTGOE, T. MEDCALFE, M.W. MOOD et P.M. TOMKINS, J. chem. Soc., C, 1971, 1292.
R.W. MOUK, K.M. PATEL et W. REUSCH, Tetrahedron, 1975, 31, 13.
- (290) Pour une mise au point sur la réduction de KISHNER, voir : N.J. LEONARD et S. GELFAND, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 3272.
- (291) M. EPHRITIKHINE, J. LEVISALLES et G. TEUTSCH, Bull. Soc. chim., 1971, 4335.
- (292) E.M. BURGESS, J. org. Chem., 1962, 27, 1433.
D.J. HUPE, M.C.R. KENDALL et T.A. SPENCER, J. amer. chem. Soc., 1972, 94, 1254.
P. STRIEBEL et C. TAMM, Helv. chim. Acta, 1954, 37, 1094.
- (293) E. TOROMANOFF, Bull. Soc. chim., 1968, 2457.
J.L. PIERRE et P. CHAITEMPS, Tetrahedron Letters, 1972, 4371.
- (294) N.A. LE BEL et G.G. ECKE, J. org. Chem., 1965, 30, 4316.
Y. BESSIERE-CHRETIEN, C. GRISON, J.P. MONTHEARD, F. OUAR et M. CHATZOPOULOS, Bull. Soc. chim., 1972, 4391.
- (295) Pour une discussion et des références, voir : E.L. ELIEL, Steric Effects in Organic Chemistry, M. NEWMAN Edit., J. Wiley and Sons Inc., New-York, N.Y., 1956, 130-134. Voir aussi : F.H. NEWTH, Quart. Rev. (London), 1959, 13, 41.
- (296) A.A. YOUSSEF, M.E. BAUM et H.M. WALBORSKY, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 4709.

- (297) M. MOUSSERON-CANET et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1952, 698.
L. MAMLOCK et J. JACQUES, Bull. Soc. chim., 1960, 484.
A. KIRRMANN, P. DUHAMEL et M.R. NOURI-BIMORGHİ, Bull. Soc. chim., 1964, 3264.
- (298) W.A. DENNY, V. KUMAR, G.D. MEAKINS, J. PRAGNELL et J. WİCHA, J. chem. Soc., Perkin I, 1972, 486.
- (299) T. SUAMI, S. OGAWA, S. NAITO et H. SANO, J. org. Chem., 1968, 33, 2831.
- (300) A. CHABAUD, M. FETIZON et M. GOLFIER, Bull. Soc. chim., 1966, 252.
M. FETIZON, M. GOLFIER et J. RENS, Bull. Soc. chim., 1967, 2680.
- (301) L.P. KUHN, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 2492, et 1954, 76, 4323.
- (302) A. SEVIN et J.M. CENSE, Bull. Soc. chim., 1974, 918.
- (303) H. FİNEGOLD et H. KWART, J. org. Chem., 1962, 27, 2361.
- (304) L.W. TREVOY et W.G. BROWN, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 1675.
C.H. SNYDER, J. org. Chem., 1966, 31, 4220.
C.H. ROBINSON, L. MİLEWİCH et K. HÜBER, J. org. Chem., 1971, 36, 211.
- (305) K. SCHANK, Synthesis, 1972, 176.
- (306) B. FÖHLİSCH, E. SCHUPP, U. DUKEK et G. SCHWAİGER, Lieb. ann., 1973, 1861.
B. FÖHLİSCH, E. SCHUPP, U. DUKEK et I. G. GRAESSLE, Lieb. ann., 1973, 1851.
- (307) S. KUMAZAWA, T. SAKAKİBARA, R. SUDOH et T. NAKAGAWA, Angew. chem., Inter. Edit., 1973, 12, 921.
- (308) P. CATSOULACOS et A. HASSNER, Bull. Soc. chim., 1973, 717.
- (309) N.S. LEEDS, D.K. FUKUSHİMA et T.F. GALLAGHER, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 2943.
- (310) H. HANDEL et J.L. PIERRE, Tetrahedron, 1975, 31, 997.
- (311) J.A. DEYRUP et R.B. GREENWALD, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 4538.
- (312) A. KIRRMANN et R. NOURI-BIMORGHİ, Bull. Soc. chim., 1972, 2328.
- (313) R.C. BİNGHAM et P.V.R. SCHLEYER, J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 3189.
- (314) M. CHARPENTIER-MORİZE, Bull. Soc. chim., 1974, 343.
- (315) J.P. ZAHRA, B. WAEĞELL et H. BODOT, Bull. Soc. chim., 1974, 1107.
- (316) E. VOLPI, G. BIGGI et F. PIETRA, J. chem. Soc., Perkin II, 1973, 571.
- (317) D.J. CRAM et D.R. WİLSON, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 1243.
J.A. KATZENELLENBOGEN et S.B. BOWLUS, J. org. Chem., 1973, 38, 627.
- (318) C.P. RADER, J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 1713.

- (319) Pour une étude détaillée des dérivés de l'éthylènimine, voir :
O.C. DERMER et G.E. HAM, *Ethyleneimine and other Aziridines*, Chemistry and Applications, Academic Press, New-York and London, 1969.
Voir aussi : P.A. GEMBITSKII, N.M. LOIM et D.S. ZHUK, *Russ. Chem. Rev.*, 1966, 35, 105.
- (320) B. TCHOUBAR et M. VERRIER, *Bull. Soc. chim.*, 1960, 2151, et références citées
- (321) C.F. HAMMER, S.R. HELLER et J.R. CRAIG, *Tetrahedron*, 1972, 28, 239.
- (322) A.C. OEHSCHLAGER et L.H. ZALKOW, *J. org. Chem.*, 1964, 29, 4205.
- (323) L. WARTSKI et C. WAKSELMAN, *Bull. Soc. chim.*, 1972, 1478.
- (324) L. WARTSKI, *Bull. Soc. chim.*, 1975, 1663.
- (325) J.L. IMBACH, G. MAURY et N.H. CROMWELL, *Bull. Soc. chim.*, 1969, 3889.
- (326) R. HALLER et W. ZIRIAKUS, *Tetrahedron*, 1972, 28, 2863.
- (327) J.W. LOWN et K. MATSUMOTO, *J. org. Chem.*, 1971, 36, 1405.
- (328) J.L. PIERRE, P. BARET et P. ARNAUD, *Bull. Soc. chim.*, 1971, 3619.
- (329) R.W. FRANCK et J. AUERBACH, *J. org. Chem.*, 1971, 36, 31.
P.E. HANSEN et K. UNDHEIM, *J. chem. Soc., Perkin I*, 1975, 305.
- (330) J.L. PIERRE, H. HANDEL et P. BARET, *Tetrahedron*, 1974, 30, 3213.
- (331) J.B. PATRICK, R.P. WILLIAMS, W.E. MEYER, W. FULMOR, D.B. COSULICH, R.W. BROSEHARD et J.S. WEFF, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, 86, 1889.
P. SCHEINER, *J. org. Chem.*, 1965, 30, 7.
W. NAGATA, S. HIRAI, K. KAWATA et T. ACKI, *J. amer. chem. Soc.*, 1967, 89, 5045.
- (332) G. SWIFT et D. SWERN, *J. org. Chem.*, 1967, 32, 511.
- (333) N.H. CROMWELL, F.A. MILLER, A.R. JOHNSON, R.L. FRANCK et D.J. WALLACE, *J. amer. chem. Soc.*, 1949, 71, 3337.
N.J. LEONARD et J.A. ADAMCICK, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, 81, 595.
- (334) C. KASHIMA, M. YAMAMOTO et N. SUGIYAMA, *J. chem. Soc., C*, 1970, 111.
J.V. GREENHILL, *J. chem. Soc., C*, 1970, 1002.
- (335) A.E. POHLAND et W.R. BENSON, *Chem. Rev.*, 1966, 66, 161.
J. CHAUVELIER, M. CHAUVIN et J. AUBOUET, *Bull. Soc. chim.*, 1966, 1721.
R. LOMBARD et A. KRESS, *Bull. Soc. chim.*, 1960, 1528.
- (336) W.R. BENSON et A.E. POHLAND, *J. org. Chem.*, 1964, 29, 385.
- (337) J. BIGNEBAT, H. QUINIOU et N. LOZAC'H, *Bull. Soc. chim.*, 1966, 1699.

- (338) R. JACQUIER, C. PETRUS et F. PETRUS, Bull. Soc. chim., 1966, 2845.
R. MICHELOT et H. KHEDIJA, Tetrahedron, 1973, 29, 1031.
J. WEBER et P. FAILER, Bull. Soc. chim., 1975, 783.
- (339) M.S. MANHAS et J.W. BROWN, U.K. PANDIT et P. HOUDEWIND, Tetrahedron, 1975, 31, 1325.
- (340) J.B. ELLERN, R.E. IRELAND et H.B. GRAY, J. org. Chem., 1973, 38, 3056.
- (341) C. KASHIMA, H. AOYAMA, Y. YAMAMOTO et T. NISHIO, K. YAMADA, J. chem. Soc., Perkin II, 1975, 665.
- (342) N.H. CROMWELL et J.L. MARTIN, J. org. Chem., 1968, 33, 1890.
- (343) M. MOUSSERON, J. JULLIEN et Y. JOLCHINE, Bull. Soc. chim., 1952, 19, 757.
- (344) H. RIVIERE, Bull. Soc. chim., 1962, 1389.
- (345) C.L. STEVENS et P. MADHAVAN-PILLAI, J. org. Chem., 1972, 37, 173.
- (346) L.L. Mc COY, J. org. Chem., 1962, 27, 4312 ; J. amer. chem. Soc., 1962, 84 2246, et travaux antérieurs.
- (347) G. BONAVENT, M. CAUSSE, M. GUITARD et R. FRAISSE-JULLIEN, Bull. Soc. chim., 1964, 2462.
- (348) S. DUCHER, J.P. SUDRE et R. VESSIERE, C.R. Acad. Sci., 1973, 277, série C, 575.
- (349) M. AVRAM et G.D. MATEESCU, La Spectroscopie Infrarouge, et ses applications en chimie organique, Dunod, Paris, 1970, 534.
- (350) L.J. BELLAMY, Infrared spectra of complex molecules, J. Wiley and Sons Ed., New-York, 1962, 186-187.
- (351) P. PICARD et J. MOULINES, Bull. Soc. chim., 1974, 2256.
- (352) J.A. MARSHALL et N. COHEN, J. org. Chem., 1965, 30, 3475.
- (353) J.I. MUSER et E.J. COREY, Tetrahedron, 1962, 18, 791.
J.M. JENKINS et B.L. SHAW, Proc. chem. Soc., 1963, 279.
R.G. HAYTER, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 3120.
A.R. GILBY et D.F. WATERHOUSE, Austr. J. Chem., 1964, 17, 1311.
- (354) C.W. SHOPPEE, F.P. JOHNSON, R.E. LACK et S. STERNHELL, J. chem. Soc., 1965, 2489.
- (355) R.U. LEMIEUX et J.D. STEVENS, Canad. J. Chem., 1965, 43, 2059.
- (356) D. SAVOSTIANOFF et M. PFAU, Bull. Soc. chim., 1967, 4162.
- (357) N. PLATZER, C. LANG, J.J. BASSELIER et P. DEMERSEMAN, Bull. Soc. chim., 1975, 227.

- (358) N.G. GAYLORD, Reduction with complex metal hydrides, Interscience, New-York and London, 1956, 501 et 531.
- (359) B.E. CROSS, R.H.B. GALT et J.R. HANSON, J. chem. Soc., 1963, 2944.
- (360) J.R. HANSON, G. SAVANO et M. SIVERNS, J. chem. Soc., Perkin I, 1974, 2001.
- (361) P. LASZLO et J.I. MUSER, Bull. Soc. chim., 1964, 2558.
- (362) B. LACOUME, Bull. Soc. chim., 1967, 3496, et références citées.
- (363) A.J. BARETTA, J.P. ZAHRA, B. WAEGELL et C.W. JEFFORD, Tetrahedron, 1970, 26, 15.
- (364) M. YANAGITA, S. INAYAMA, M. KIRAKURA et F. SEKI, J. org. Chem., 1958, 23, 690.
J.W. RALLS, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 2123.
- (365) E. WENKERT, P. BEAK, R.W.J. CARNEY, J.W. CHAMBERLIN, D.B.R. JOHNSTON, C.D. ROTH et A. TAHARA, Canad. J. Chem., 1963, 41, 1924.
T. MUKAIYAMA, T. ADACHI et K. KUMAMOTO, Bull. chem. Soc. Japan, 1971, 44, 3155.
- (366) G.C. LEVY et G.L. NELSON, Carbon-13 magnetic resonance for organic chemists, Wiley-Interscience, New-York, N.Y., 1972.
J.B. STOTHERS, Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy, Academic Press, New-York, N.Y., 1972.
E. BREIT-MAIER et W. VOELTER, ¹³C-NMR spectroscopy-Methods and Applications, Monographs in modern chemistry, 5, Verlag Chemie, 1974.
- (367) A. HEUMANN et H. KOLSHORN, Tetrahedron, 1975, 31, 1571.
- (368) Documentation technique BRUKER.
- (369) A.M. BUI, A. CAVE, M.M. JANOT, J. PARELLO et P. POTIER, en collaboration avec U. SCHEIDEGGER, Tetrahedron, 1974, 30, 1327.
- (370) J. REISSE et D. ZIMMERMANN, J.P. CHARLES, H. CHRISTOL et G. SOLLADIE, Bull. Soc. chim., 1972, 2763, et références citées.
- (371) S.H. GROVER, J.P. GUTHRIE, J.B. STOTHERS et C.T. TAN, J. Magn. Resonance, 1973, 30, 227.
S.H. GROVER et J.B. STOTHERS, Can. J. Chem., 1974, 52, 870.
- (372) J.D. ROBERTS, F.J. WEIGERT, J.I. KROSCWITZ et H.J. REICH, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 1338.
- (373) E.L. ELIEL, W.F. BAILEY, L.D. KOPP, R.L. WILLER, D.M. GRANT, R. BERTRAND, K.A. CHRISTENSEN, D.K. DALLING, M.W. DUCH, E. WENKERT, F.M. SCHELL et D.W. COCHRAN, J. amer. chem. Soc., 1975, 97, 322, et références citées.

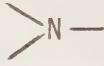
- (374) F.J. WEGERT et J.D. ROBERTS, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 1347.
- (375) D.K. DALLING et D.M. GRANT, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 6612.
- (376) D. GAGNAIRE, Bull. Soc. chim., 1960, 1813.

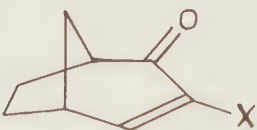
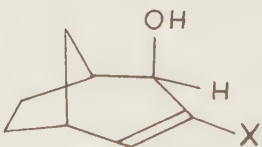
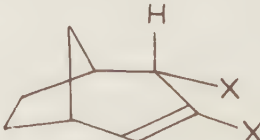
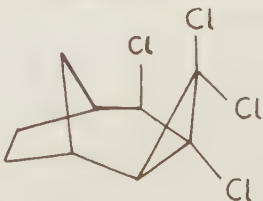
REPERTOIRE NUMERIQUE

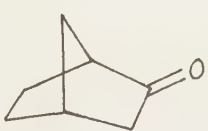
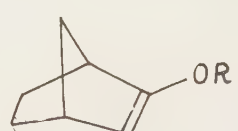
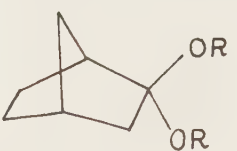
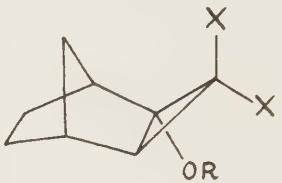
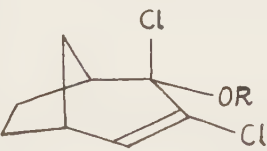
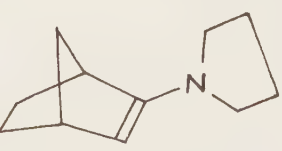
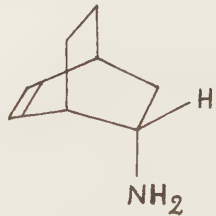
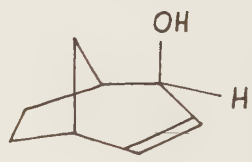
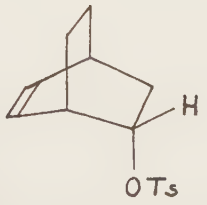
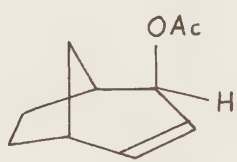
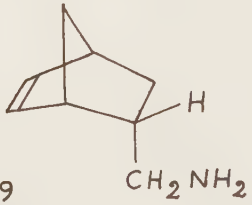
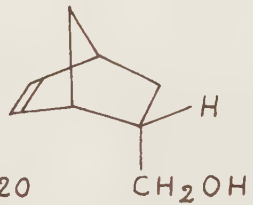
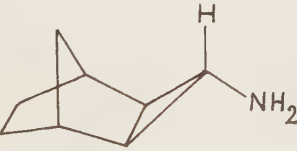
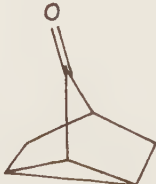
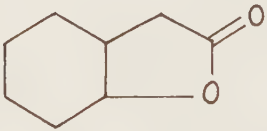
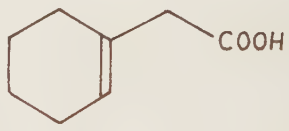
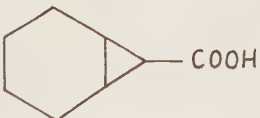
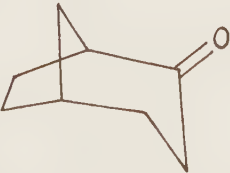
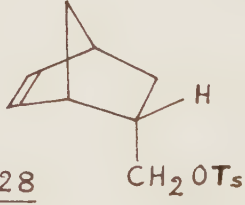
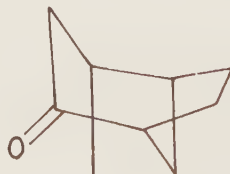
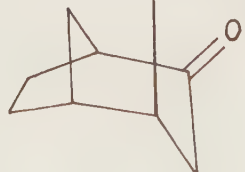
DES FORMULES

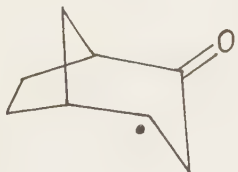
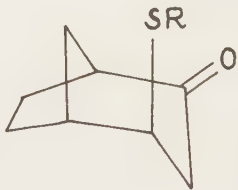
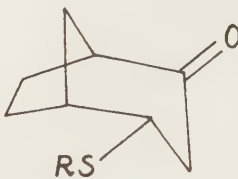
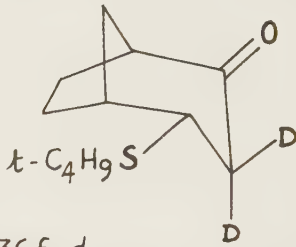
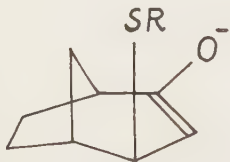
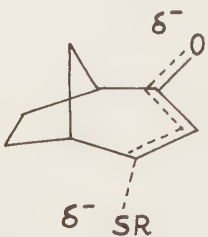
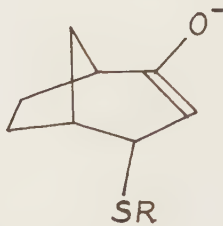
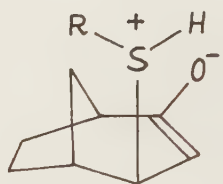
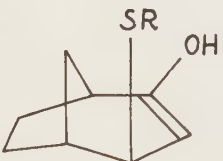
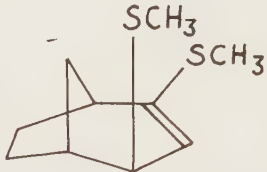
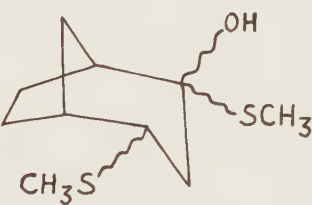
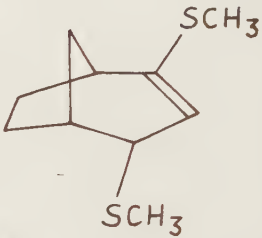
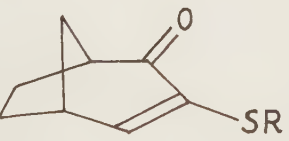
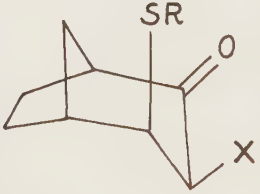
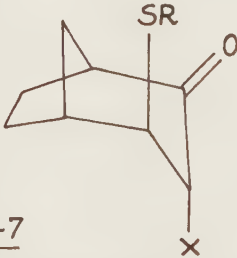
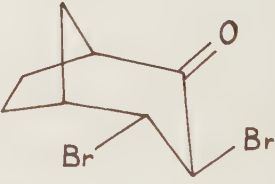
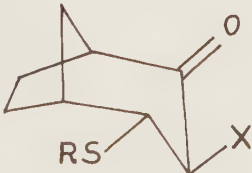
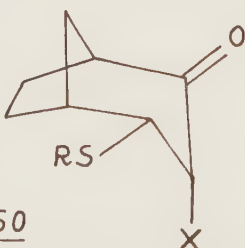
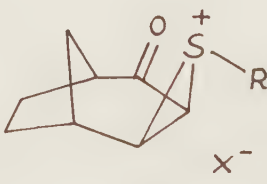
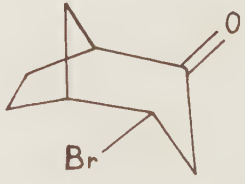
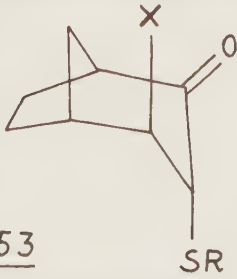
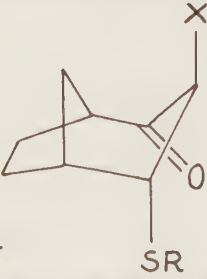
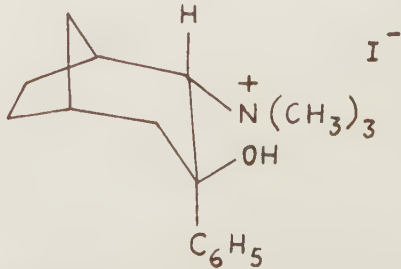
Répertoire des Formules

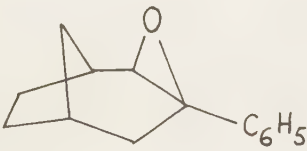
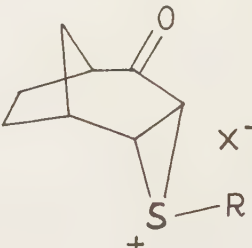
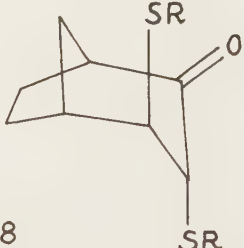
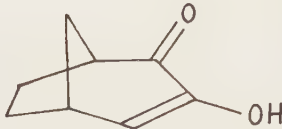
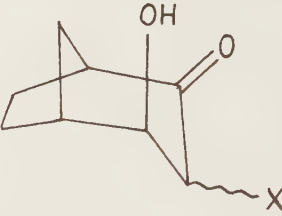
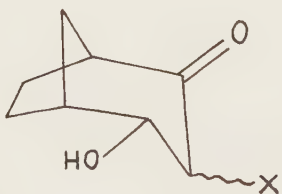
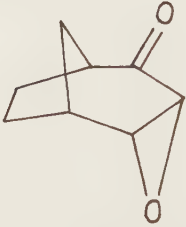
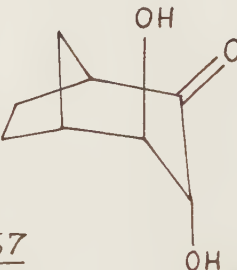
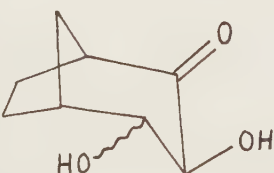
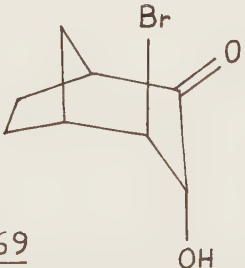
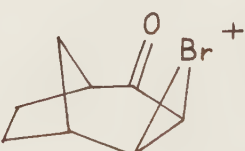
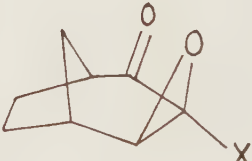
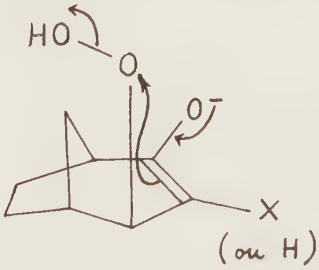
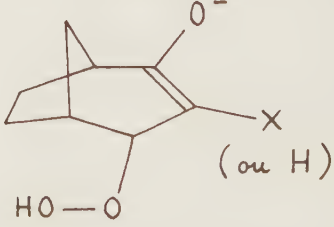
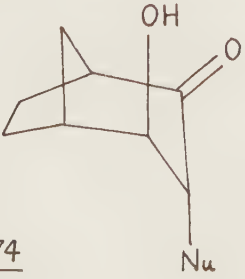
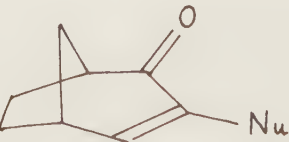
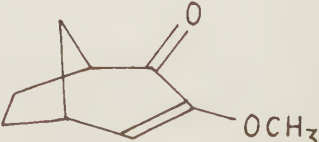
La nature des substituants est précisée par une lettre minuscule, en accord avec les conventions suivantes :

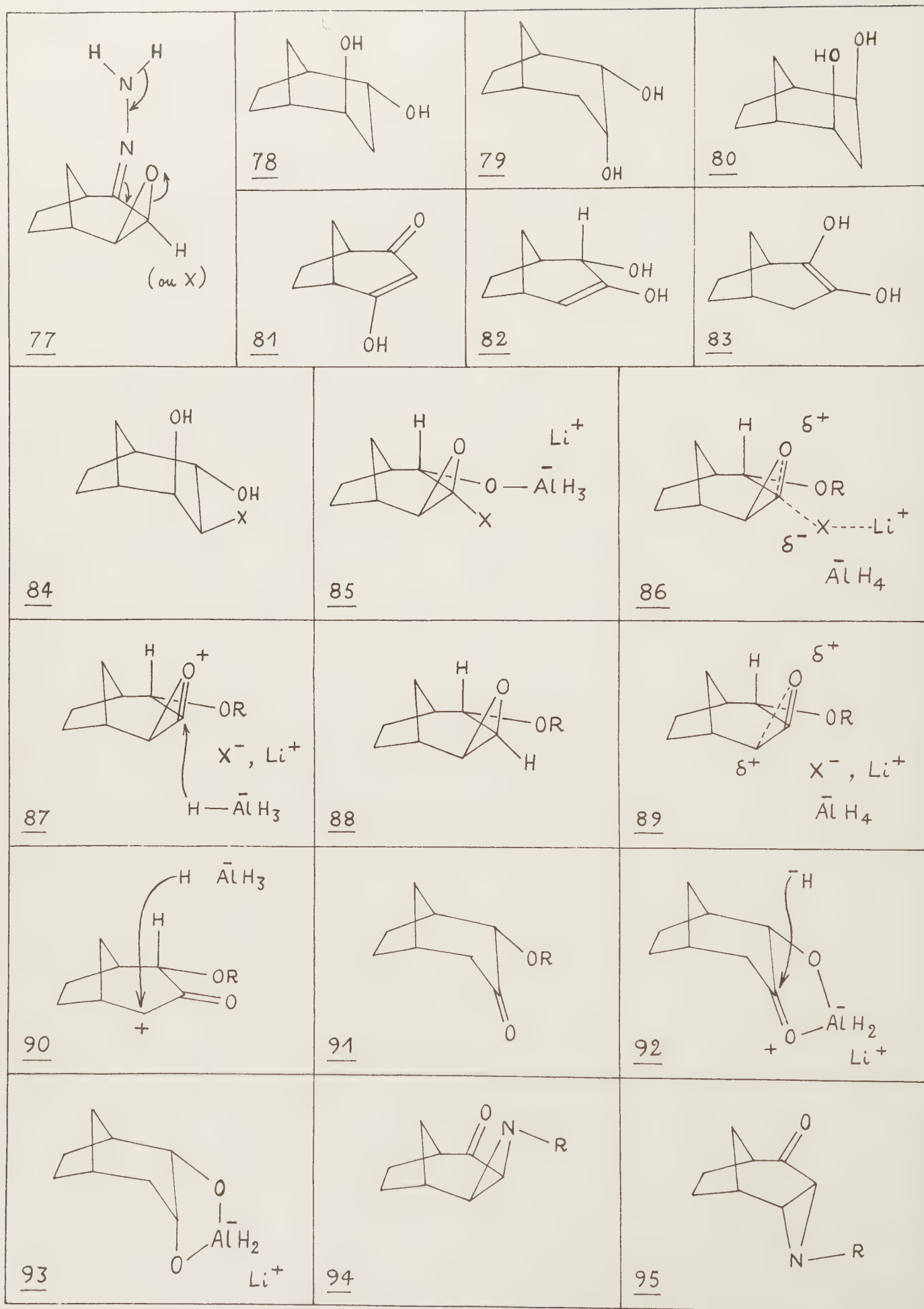
Nomenclature	X	R	 N—
<u>a</u>	Br		
<u>b</u>	Cl		
<u>c</u>		CH ₃	
<u>d</u>		C ₂ H ₅	
<u>e</u>		i-C ₃ H ₇	
<u>f</u>		t-C ₄ H ₉	
<u>g</u>		C ₆ H ₅	
<u>h</u>		C ₆ H ₅ -CH ₂	
<u>i</u>		C ₆ H ₁₁	
<u>j</u>			morpholinyle
<u>k</u>			pipéridinyle

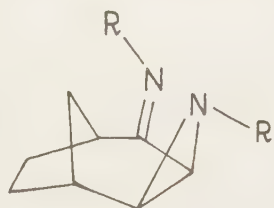
 <u>1</u>	 <u>2</u>	 <u>3</u>	 <u>4</u>
 <u>5</u>	 <u>6</u>	 <u>7</u>	 <u>8</u>

 <u>9</u>	 <u>10</u>	 <u>11</u>	 <u>12</u>
 <u>13</u>	 <u>14</u>	 <u>15</u>	 <u>16</u>
 <u>17</u>	 <u>18</u>	 <u>19</u>	 <u>20</u>
 <u>21</u>	 <u>22</u>	 <u>23</u>	 <u>24</u>
 <u>25</u>	 <u>26</u>	 <u>27</u>	 <u>28</u>
  <u>29</u>	  <u>30</u>	 <u>31</u>	
		 <u>32</u>	 <u>33</u>

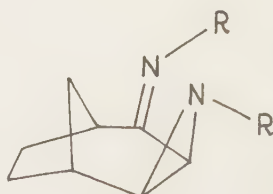
 <u>34</u>	 <u>35</u>	 <u>36</u>	 <u>36 f-d₂</u>
 <u>37</u>	 <u>38</u>	 <u>39</u>	 <u>40</u>
 <u>41</u>	 <u>42</u>	 <u>43</u>	 <u>44</u>
 <u>45</u>	 <u>46</u>	 <u>47</u>	 <u>48</u>
 <u>49</u>	 <u>50</u>	 <u>51</u>	 <u>52</u>
 <u>53</u>	 <u>54</u>	 <u>55</u>	

 <u>56</u>	 <u>57</u>	 <u>58</u>	 <u>59</u>
 <u>60</u>	 <u>61</u>	 <u>62</u> : X <i>axial</i> <u>63</u> : X <i>équatorial</i>	
 <u>64</u> : X <i>axial</i> <u>65</u> : X <i>équatorial</i>		 <u>66</u>	 <u>67</u>
 <u>68</u>	 <u>69</u>	 <u>70</u>	 <u>71</u>
 <u>72</u>		 <u>73</u>	
 <u>74</u>	 <u>75</u>		 <u>76</u>

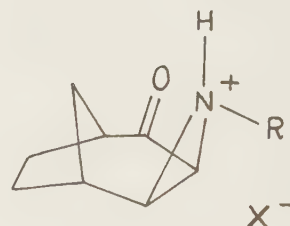




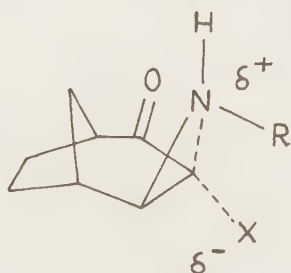
96



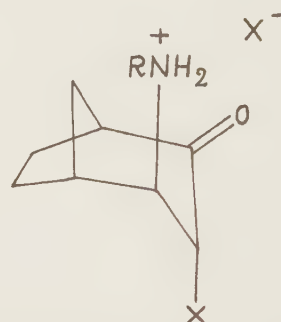
97



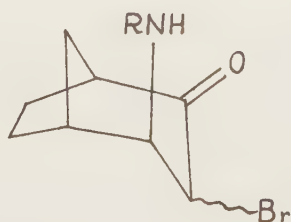
98f



99f

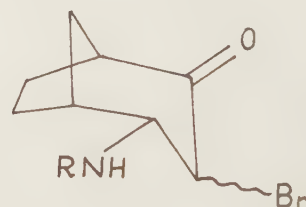


100f



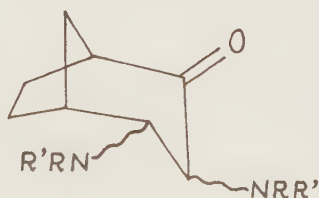
101 : Br axial

102 : Br équatorial

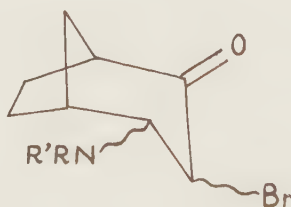


103 : Br axial

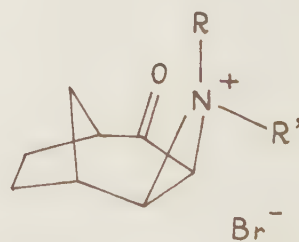
104 : Br équatorial



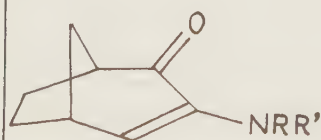
105



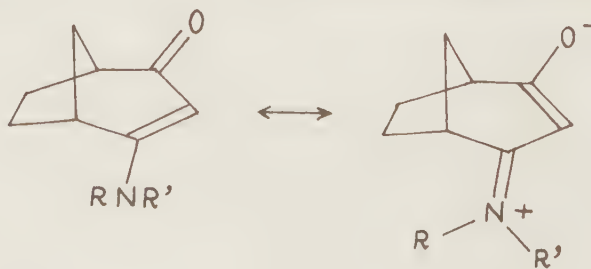
106



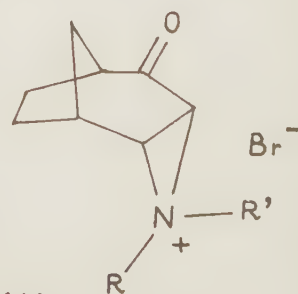
107



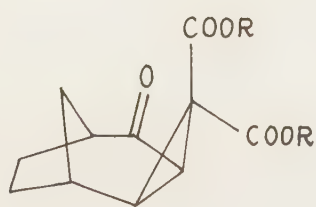
108



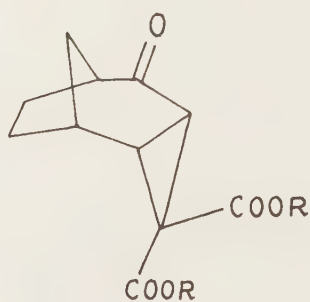
109



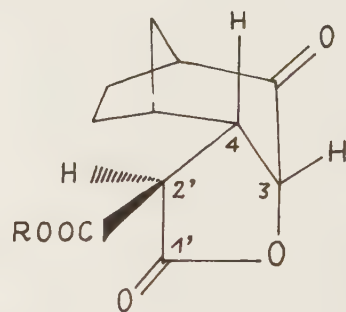
110



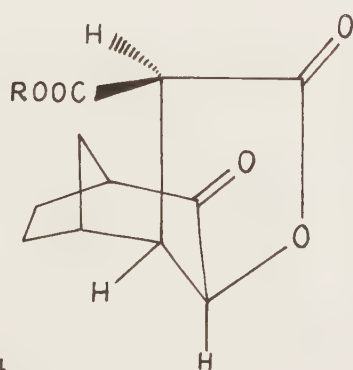
111



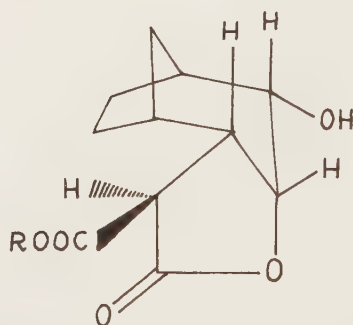
112



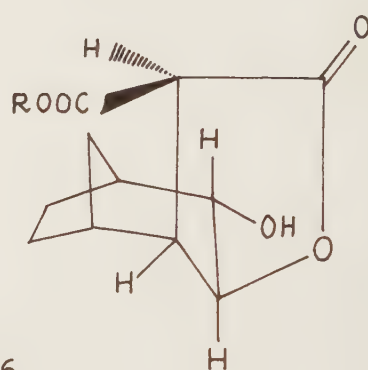
113



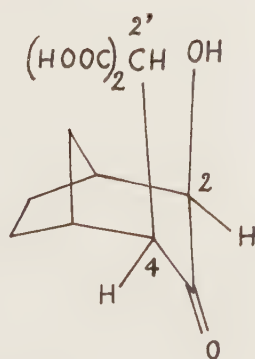
114



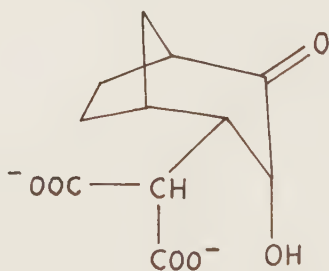
115



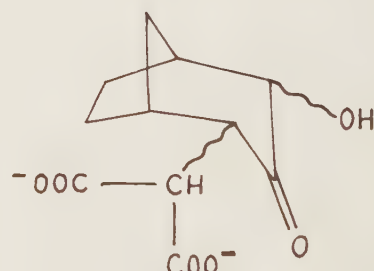
116



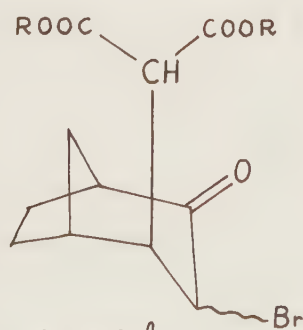
117



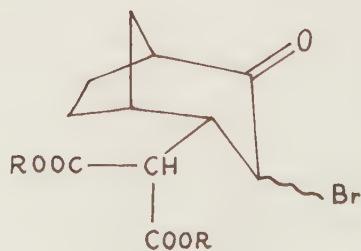
118



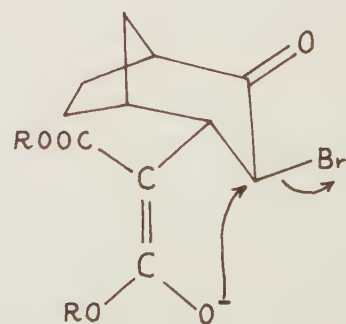
119



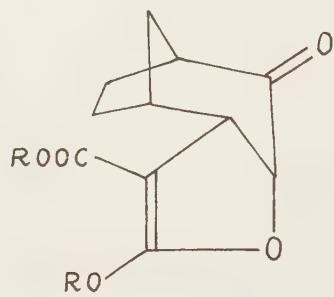
120 : Br axial
121 : Br équatorial



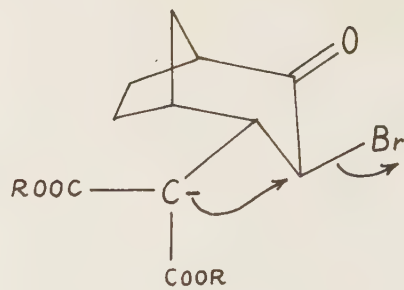
122 : Br axial
123 : Br équatorial



124



125



126

